

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed ta' koncentrat fih 6 mg ta' busulfan (60 mg f'10 ml).
Wara li s-sustanza tkun dilwita: 1 ml ta' soluzzjoni fih 0.5 mg ta' busulfan.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (koncentrat sterili)
Soluzzjoni ċara, viskuża u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Busulfan li jingħata qabel cyclophosphamide (BuCy2) hu indikat bħala trattament kondizzjonarju qabel it-trapjant konvenzjonali taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi (HPCT) f'pazjenti adulti meta din it-taħlita hi meqjusa bħala l-aħjar għażla li hemm.

Busulfan segwit minn Fludarabine (FB) hu indikat bħala trattament kondizzjonarju qabel trapjant taċ-ċelluli amatopojetiči proġenitriċi (HPCT) f'pazjenti adulti li huma kandidati għar-*regimen* kondizzjonarju b'intensità mnaqqsa.

Busulfan li jingħata qabel cyclophosphamide (BuCy4) jew melphalan (BuMel) hu indikat bħala trattament kondizzjonarju qabel it-trapjant konvenzjonali taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi f'popolazzjoni pedjatrika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti tal-Busulfan għandu jkun taħt is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament kondizzjonarju qabel it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi.

Busulfan għandu jittiehed qabel it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetiči proġenitriċi (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT).

Požoloġija

Busulfan flimkien ma' ċiklofosfamid jew melphalan

Fl-adulti

Id-doża rrakkomandata u l-iskeda tal-għoti hi:

- 0.8 mg/kg piż tal-ġisem (BW) ta' busulfan bħala infużjoni ta' sagħtejn kull 6 sigħat fuq medda ta' 4 ġranet konsekuttivi għal total ta' 16-il doża,
- segwit minn cyclophosphamide b'60mg/kg/jum għal jumejn li jibdeu mhux inqas minn 24 siegħa wara s-16-il doża ta' busulfan (ara sezzjoni 4.5).

popolazzjoni pedjatrika (minn 0 sa 17-il sena)

Id-doża rrakkomandata ta' busulfan hi kif tidher hawn taħt:

<u>Piż attwali tal-ġisem (kg)</u>	<u>Doża ta' Busulfan (mg/kg)</u>
< 9	1.0
9 sa < 16	1.2
16 sa 23	1.1
>23 sa 34	0.95
> 34	0.8

u wara ikun hemm:

- 4 ċikli ta' 50 mg/kg piż tal-ġisem (BW) cyclophosphamide (BUCy4) jew
- għotja waħda ta' 140 mg/m² melphalan (BuMel) li jibdw mill-24 siegħa wara s-16-il doża ta' busulfan (ara sezzjoni 4.5).

Busulfan jingħata bhala infużjoni ta' sagħtejn kull 6 sigħat fuq medda ta' 4 ġranet konsekuttivi għal total ta' 16-il doża qabel cyclophosphamide jew melphalan u t-trapjant taċ-ċelluli ematopojetici proġenitrici (HPCT).

Pazjenti anzjani

Pazjenti li għandhom aktar minn 50 sena (n=23) ġew ikkurati b'suċċess b' Busulfan mingħajr aġġustament tad-doża. Madankollu hemm biss tagħrif limitat dwar l-użu mingħajr periklu ta' Busulfan fil-każ ta' pazjenti akbar minn 60 sena. Għandha tingħata l-istess doża (ara sezzjoni 5.2) għall-anzjani bħal dik li tingħata għall-adulti (<50 sena).

Busulfan flimkien ma' fludarabine (FB)

Fl-adulti

Id-doża rakkomandata u l-iskeda tal-għoti hi:

- fludarabine mogħti bhala infużjoni ta' siegħa, darba kuljum f' doża ta' 30 mg/m² għal 5 ijiem konsekuttivi jew 40 mg/m² għal 4 ijiem konsekuttivi.
- Busulfan se jingħata f' doża ta' 3.2 mg/kg bhala infużjoni ta' tliet sigħat, darba kuljum immedjatament wara fludarabine għal 2 jew 3 ijiem konsekuttivi.

Popolazzjoni pedjatrika (minn 0 sa 17-il sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' FB fil-popolazzjoni pedjatrika ma ġewx determinati s'issa.

Pazjenti anzjani

L-għoti tal-kors FB ma kienx speċifikament investigat f'pazjenti anzjani. Madankollu, aktar minn 500 pazjent li kellhom ≥ 55 sena ġew irrappurtati f'pubblikazzjonijiet ma' korsijiet FB kondizzjonarji, taw riżultati tal-effikaċja simili għal pazjenti iżgħar. L-ebda aġġustament fid-doża ma kien ikkunsidrat li hu meħtieġ.

Pazjenti hoxnin iżżejjed

Fl-adulti

Fil-każ ta' pazjenti hoxnin iżżejjed, wieħed għandu jikkunsidra jekk id-doża għandhiex tkun ibbażata fuq piż ideali aġġustat tal-ġisem (adjusted ideal body weight, AIBW).

Il-piż ideali tal-ġisem (ideal body weight, IBW) huwa kkalkulat kif ġej: $IBW \text{ irġiel (kg)} = 50 + 0.91x$ (tul f'ċentimetri-152); $IBW \text{ nisa (kg)} = 45 + 0.91x$ (tul f'ċentimetri-152).

Piż aġġustat ideali tal-ġisem (AIBW) huwa kkalkulat kif ġej:
 $AIBW = IBW + 0.25x$ (piż attwali tal-ġisem - IBW).

F'popolazzjoni pedjatrika

Il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat fi tfal u adolexxenti hoxnin iżżejjed li għandhom indiċi tal-massa tal-ġisem $Piż \text{ (kg)/(m}^2\text{)} > 30 \text{ kg/m}^2$ sakemm ma jkunx hemm aktar dejta disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliewi, minhabba li hemm eliminazzjoni moderata ta' busulfan fl-awrina, l-aġġustament tad-doża mhuwiex irrakkomandat fil-każ ta' dawn

il-pazjenti.

Imma tkun haġa għaqlija li wieħed joqgħod attent (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Ma sarx studju dwar busulfan f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied.

Wieħed għandu joqgħod attent, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li jbatu minn indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Busulfan huwa għal użu ġol-vini.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel taġġti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali għandu jkun dilwit qabel l-ġħoti. Għandha tintlaħaq konċentrazzjoni finali ta' madwar 0.5 mg/ml busulfan. Busulfan għandu jingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-ġilda permezz ta' kateter ġol-vina ċentrali.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6. Busulfan m'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni minn ġol-vina, *bolus* jew injezzjoni periferali.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu premedikati permezz ta' prodotti mediċinali antikonvulżivi biex jiġu evitati attakki ta' puplesija liema attakki kienu rrapurtati meta tingħata doża għolja ta' busulfan.

Hu rakkomandat li għandhom jingħataw antikonvulżivi 12-il siegħa qabel busulfan sa 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' busulfan.

Fl-istudji li saru f'adulti u studji pedjatriċi, il-pazjenti ngħataw phenytoin jew benzodjażepini bħala kura għall-profilasi tal-puplesija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-antjemetiċi għandhom jingħataw qabel l-ewwel doża ta' busulfan u jibqgħu jingħataw skont skeda fissa skont il-prattika lokali matul l-ġħoti tiegħu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-konsegwenza ta' trattament b'busulfan bid-doża u l-iskeda rakkomandata hi mijelosuppressjoni profonda li seħħet fil-pazjenti kollha. Granuloċitopenija, tromboċitopenija, anemja jew għandhom mnejn jiżviluppaw taħlita ta' dawn kollha. L-għadd tad-demm ta' spiss u shaħ, inklużi għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod differenzjali, u l-għadd tal-pjastrini għandhom ikunu mgħassa matul it-trattament u sakemm ikun hemm fejqan.

L-użu profilattiku jew empiriku tal-antinfettivi (batterjali, fungali, virali) għandhom jiġu meqjusa għall-fini tal-prevenzjoni u l-immaniġġjar tal-infezzjonijiet matul il-perijodu newtopeniku. Għandha tintuża terapija ta' appoġġ għall-pjastrini u ċelluli eritroċiti flimkien ma' l-użu tal-fatturi tal-iżvilupp bħal ngħidu aħna l-aġent stimulant kolonja granuloċite (G-CSF), skont l-indikazzjoni medika.

Fl-adulti kien hemm għadd assolut newtrofil $< 0.5 \times 10^9/l$ fil-medjan ta' 4 ġranet wara t-trapjant f'100% tal-pazjenti u kien hemm fejqan fil-gurnata medjana 10 u 13-il ġurnata wara t-trapjant awtologuż u allogenejiku rispettivament (perijodu medjan newtopeniku ta' 6 u 9 ġranet rispettivament).

Tromboċitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ jew li għandhom bżonn transfużjoni tal-pjastrini) seħħet fil-medjan ta' bejn 5-6 ġurnata f'98% tal-pazjenti. Anemja (emoglobina < 8.0 g/dl) seħħet f'69% tal-pazjenti.

Fil-popolazzjoni pedjatrika, l-għadd assolut newtrofil $< 0.5 \times 10^9/l$ f' medjan ta' 3 ġranet ta' wara

t-trapjant ġie irregistrat f' 100% tal-pazjenti u dam 5 u 18.5 ġranet fi trapjant awtologuż u alloġenejiku rispettivament. Fit-tfal, it-tromboċitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ jew kien hemm bżonn ta' transfużjoni tal-pjastrini) irriżultat f' 100% tal-pazjenti. Anemja (emoglobina < 8.0 g/d) irriżultat f' 100% tal-pazjenti.

Fit-tfal < 9 kg, monitoraġġ terapewtiku tal-medicina tista' tkun iġġustifikata fuq bażi ta' każ b' każ, b'mod partikolari fit-tfal żgħar u trabi tat-twelid (ara sezzjoni 5.2).

Iċ-ċelluli tal-anemja Fanconi għandhom sensitività eċċessiva għall-aġenti li għandhom rabta inkroċjata. L-esperjenzi kliniċi huma limitati dwar l-użu tal-busulfan bħala komponiment tar-*regimen* kondizzjonarju qabel l-HSCT fit-tfal li għandhom anemja Fanconi. Mela busulfan għandu jintuża b'kawtela f'dawn it-tip ta' pazjenti.

Indeboliment fil-fwied

Ma sarx studju dwar busulfan f' pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied. Peress li l-busulfan hu prinċipalment metabolizzat minn ġol-fwied, wieħed għandu joqgħod attent meta busulfan jintuża f' pazjenti li diġà għandhom indeboliment tal-funzjoni tal-fwied aktar u aktar fil-każ ta' dawk li jbatu minn indeboliment sever epatiku. Hu rakkomandat li meta dawn il-pazjenti jkunu qed jiġu kkurati, għandu jkun hemm monitoraġġ regolari tas-serum transaminas, tal-fosfatas alkaliniku u tal-bilirubin għal 28 ġurnata wara t-trapjant għall-iskoperta bikrija tal-epatotossicità.

Matul it-trattament b'busulfan pazjent jista' jimrad bil-marda epatika veno-okklusiva li hi komplikazzjoni serja. Pazjenti li kienu rċevew qabel terapija tar-radjazzjoni, li hi akbar jew daqs tlett ċikli ta' kemoterapija jew trapjant ta' ċelluli proġenitriċi minn qabel għandhom mnejn ikunu f'riskju akbar (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu joqgħod attent meta jieħu l-paracetamol qabel (inqas minn 72 siegħa) jew fl-istess hin mal-busulfan minhabba l-possibilità ta' tnaqqis fil-metaboliżmu tal-busulfan (ara sezzjoni 4.5).

Hekk kif ġie dokumentat fi studji kliniċi, l-ebda pazjent li nġhata t-trattament ma esperjenza tamponad kardijaku jew tossicitàjiet kadijaċi oħra speċifiċi li għandhom x'jaqsmu ma' busulfan. Biss il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mġhassa regolarment f' pazjenti li qed jirċievu busulfan (ara sezzjoni 4.8).

Skont rapport dwar studji dwar busulfan kien hemm każ ta' sindrom ta' periklu respiratorju akut u falliment respiratorju assoċjat ma' fibrozi pulmonari interstizjali, dan il-pazjent miet, għalkemm, ma kienet identifikata l-ebda etjoloġija ċara. Barra minn dan, il-busulfan għandhom mnejn iwassal għal tossicità pulmonari li għandha mnejn tkun addizzjonali ma' l-effetti iproduċuti minn aġenti oħra ċitotossiċi. Għalhekk, wieħed irid jieħu ħsieb il-kwistjoni pulmonari f' pazjenti li diġà għandhom passat ta' radjazzjoni medjastinali jew pulmonari (ara sezzjoni 4.8).

Wieħed għandu jqies jekk għandux ikun hemm monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali matul it-terapija b'busulfan (ara sezzjoni 4.8).

Kien hemm rapporti ta' puplesija meta nġhata trattament ta' doża għolja ta' busulfan. Wieħed għandu joqgħod attent hafna meta jagħti d-doża rakkomandata ta' busulfan lill-pazjenti b'passat ta' puplesiji. Pazjenti għandhom jirċievu profilassi anti-konvulsanti adegwata. Fi studji f'adulti u tfal, id-dejta kollha b'busulfan kienu nkisbu waqt l-użu konkomitanti ta' phenytoin jew benzodijażepini għall-profilassi tal-puplesija. L-effett ta' dawk l-aġenti antikonvulżanti fuq il-farmakokinetiċi busulfankienet investigata fi studju fil-fażi II (ara sezzjoni 4.5).

Ir-riskju oġhla ta' malinnjanza sekondarja għandu jkun spjegat lill-pazjent. Skont il-baži ta' dejta umana, il-busulfan ġie kklasifikat mill-Aġenzija Internazzjonali tar-Riċerka fuq il-Kanċer (IARC) bħala karċinoġen uman. L-Organizzazzjoni Dinija tas-Saħħa ikkonkludiet li hemm relazzjoni kawżali bejn l-esponiment għall-busulfan u l-kanċer. Pazjenti li jbatu mill-lewkimja li ġew ikkurati bil-busulfan żviluppaw hafna annormalitajiet differenti ċitoloġikali, u wħud żviluppaw karċinomi. Il-busulfan hu meqjus bħala lewkemoġeniku.

Fertilità

Busulfan jista' jfixkel il-fertilità. Mela, irġiel li jkunu kkurati b'busulfan jingħataw parir li ma jnisslu l-ebda tarbija matul u sa 6 xhur wara t-trattament u jkksbu pariri fuq iċ-ċrijo-konservazzjoni tal-isperma

qabel il-kura minhabba l-possibilità ta' infertilità irreversibbli kaġun tat-terapija b'busulfan. Pazjenti premenopawwali spiss ikollhom suppressjoni ovariana u amenorrea b'sintomi menopawwali. It-trattament bil-Busulfan f' tiffila preadolesxenti fixkel il-bidu tal-pubertà minhabba l-falliment ovarjan. Kien irrapportat li pazjenti maskili esperjenzaw impotenza, sterilità, azoospermja, u atrofiya testikulari. Is-solvent dimetilacetamide (DMA) għandu mnejn ifixkel il-fertilità. DMA inaqas il-fertilità tal-annimali gerriema maskili u femminili (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3).

Każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika wara trapjant ta' ċelluli emapoetiċi (HCT), inklużi każijiet fatali, kienu rrappurtati f' regimen kondizzjonarji ta' doża għolja fejn busulfan ingħata flimkien ma' trattament ieħor ta' kondizzjonament.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sar l-ebda esperiment speċifiku kliniku biex jassessja l-interazzjoni bejn mediċina u oħra bejn busulfan mogħti ġol-vini u jew metronidazole. Skont studji ppubblikati fl-adulti, l-għoti tal-itraconazol lill-pazjenti li qed jirċievu doża għolja ta' busulfan għandu mnejn iwassal għat-tkeċċija mnaqqa tal-busulfan.

Hemm ukoll rapporti ppubblikati ta' każijiet ta' żieda fil-livelli fil-plażma ta' busulfan wara l-għoti ta' metronidazol. Pazjenti li qed jiġu kkurati b'busulfan u itraconazole jew metronidazole għandhom jiġu mgħassa mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità ta' busulfan. Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni meta busulfan ingħaqad ma' fluconazole (sustanzi antifungali)

Studji ppubblikati dwar adulti ddiskrivew li ketobemidone (analġesiku) għandu mnejn ikun assoċjat ma' livelli għoljin ta' busulfan fil-plażma. Mela hu rakkomandat li għandha tingħata kura speċjali meta ikun hemm taħlit taż-żewġ kompożizzjonijiet.

Fl-adulti, għar-regimen BuCy2 ġie rrapportat li l-intervall tal-hin bejn l-aħħar għotja mill-ħalq ta' busulfan u l-ewwel għotja ta' cyclophosphamide għandu mnejn jinfluwenza l-iżvilupp tat-tossiċitajiet.

Incidenza mnaqqa tal-Marda Okklussiva fil-Vini tal-Fwied (Hepatic Vein Occlusive Disease, HVOD) u ta' regimen relattat mat-tossiċità kien nnotat f'pazjenti meta l-perijodu ta' żmien bejn l-aħħar doża tal-busulfan mill-ħalq u l-ewwel doża ta' cyclophosphamide hu > 24 siegħa.

M'hemm l-ebda passagġ komuni tal-metabolizmu bejn busulfan u fludarabine.

Fl-adulti, għall-kors FB, studji ppubblikati ma rrapportaw l-ebda interazzjoni reċiproka bejn mediċina u oħra bejn busulfan ġol-vini u fludarabine.

Fil-popolazzjoni pedjatrika, għar-regimen BuMel, kien innutat li l-għoti tal-melphalan inqas minn 24 siegħa wara l-aħħar għotja mill-ħalq tal-busulfan għandu mnejn influwenza l-iżvilupp tat-tossiċitajiet.

Ġew osservati żidiet fl-esponiment għal busulfan meta busulfan u deferasirox ngħataw flimkien. Il-mekkanizmu wara l-interazzjoni għadu mhux mifhum sew. Huwa rakkomandat biex il-konċentrazzjonijiet ta' busulfan fil-plażma jiġu mmonitorjati regolarment u, jekk meħtieġ, tiġi aġġustata d-doża ta' busulfan f'pazjenti li qed jiġu jew riċentement ġew ittrattati b'deferasirox.

Il-paracetamol hu deskritt li kapaċi jnaqqas il-livelli tal-glutathione fid-demem u fit-tessuti, u għalhekk għandu mnejn inaqas it-tneħħija ta' busulfan meta jintużaw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Jew phenytoin jew benzodiazepines ngħataw għall-profilasi tal-puplesija fil-pazjenti li hadu sehem fl-istudji kliniċi li saru b'busulfan mogħti ġol-vini (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). L-għoti sistematiku konkomitanti tal-phenytoin lill-pazjenti li ngħataw doża għolja tal-busulfan kien irrapportat li wassal għal żjieda fit-tkeċċija tal-busulfan, minhabba l-induzzjoni ta' glutathion-S-transferase filwaqt li ma kienet irrapportata l-ebda interazzjoni meta benzodiazepines bħal diazepam, clonazepam jew lorazepam kienu użati biex jimpedixxu l-puplesija b'doża għolja ta' busulfan.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett induttiv ta' phenytoin fuq id-dejta ta' busulfan. Prova klinika

fil-fażi II saret biex tevalwa l-influwenza tal-kura għall-profilassi tal-puplesija fuq farmakokinetiċi busulfan għol-vini. F'dan l-istudju 24 pazjenti adulti ingħataw clonazepam (0.025-0.03 mg/kg/kuljum bħala infużjonijiet IV kontinwi) bħala terapija antikonvulsanti u d-dejta PK ta' dawn il-pazjenti kienu mqabbla ma' dejta storika miġbura f'pazjenti kkurati bi phenytoin. L-analiżi tad-dejta skont il-metodu tal-popolazzjoni farmakokinetika ma' weriet l-ebda differenza fuq it-tneħħija ta' busulfan mogħtija għol-vini bejn terapiji bbażati fuq phenytoin u clonazepam u b'hekk espożizzjonijiet tal-plażma ta' busulfan simili kienu miksuba b'kwalunkwe tip ta' profilassi tal-puplesija

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni meta busulfan ingħaqad ma' antemitiċi 5-HT₃ bħal ondansetron jew granisetron.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 6 xhur wara t-ttrattament.

Tqala

HPCT m'għandux jingħata lil nisa tqal; mela, busulfan m'għandux jingħata waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (mewt tal-embriju/fetu u malformazzjonijiet) (ara sezzjoni 5.3).

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu tal-busulfan jew id-DMA f'nisa tqal. Ftit każi ta' annormalitajiet kongenitali kienu rrapportati bid-doża baxxa mill-ħalq ta' busulfan, imma mhumiex bilfors attribwiti għas-sustanza attiva, u l-esponiment tat-tielet trimestru għandu mnejn ikun assoċjat ma' żvilupp imfixkel intrajuterin.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk busulfan u DMA jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li studji fuq nies u annimali wrew li hemm potenzjali ta' tumorigeniċità fil-każ ta' busulfan, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt kura b'busulfan.

Fertilità

Busulfan u DMA jistgħu jgħarrqu l-fertilità ta' raġel jew mara. Għalhekk hu rikkmandat biex ma tkunx missier wild waqt it-ttrattament u sa 6 xhur wara t-ttrattament u li tfittex parir dwar krijo-konservazzjoni ta' sperma qabel it-ttrattament minħabba il-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli (ara sezzjoni 4.4).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Busulfan flimkien ma' ċiklofosamid jew melphalan

Fl-adulti

Tagħrif dwar reazzjonijiet avversi inkisbu minn żewġ studji kliniċi (n=103) ta' busulfan. Tossiċitajiet serji li kienu jinvolvu s-sistemi ematologiċi, epatiċi u respiratorji kienu meqjusa bħala konsegwenzi mistennija tar-*regimen* kondizzjonarju u l-proċess tat-trapjant. Dawn jinkludi l-infezzjoni u l-marda tat-trapjant-kontra r-riċevitur (GVHD) li għalkemm mhumiex direttament relattati, kienu l-kawżi magħguri tal-morbidità u l-mortalità, speċjalment fil-każ ta' HPCT alloġeniku.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Il-mijelosuppressjoni u l-immunosuppressjoni kienu l-effetti terapewtiċi mixtieqa tar-*regimen* kondizzjonarju. Għalhekk il-pazjenti kollha esperjenzaw ċitopenija profonda: lewkopenja 96%, tromboċitopenja 94%, u anemja 88%. Il-ħin medjan għan-newtrogenija kien ta' 4 ġranet kemm għall-pazjenti awtologużi u dawk alloġenejiċi. It-tul ta' żmien medjan tan-newtrogenija kien ta' 6 ġranet u 9 ġranet għall-pazjenti awtologużi u pazjen^{ti} alloġenejiċi.

Disturbi fis-sistema immuni

Id-dejta dwar l-inċidenza ta' mard akut tat-trapjant kontra r-riċevitur (a-GVHD) ingabar fi studju (alloġenejiku) (n=61) OMC-BUS-4. Total ta' 11-il pazjent (18%) mardu b' a-GVHD. L-inċidenza tal-grad ta' a-GVHD I-II kienu 13% (8/61), waqt li l-inċidenza ta' grad III-IV kien ta' 5% (3/61). GVHD akuta kienet ikklassifikata bħala serja fi 3 pazjenti. GVHD kronika (c-GVHD) kienet irrapportata jekk kienet serja jew kienet il-kawża tal-mewt, u kienet irrapportata bħala l-kawża tal-mewt fi 3 pazjenti.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

39% tal-pazjenti (40/103) kellhom episodju wieħed jew aktar ta' infezzjoni, li minnhom 83% (33/40) kienu kklassifikati bħala ħfief jew moderati. Il-Pnewmonja kienet fatali f' 1% (1/103) u kienet meqjusa bħala theddida għall-ħajja fi 3% tal-pazjenti. Infezzjonijiet oħra kienu meqjusa bħala severi fi 3% tal-pazjenti. Id-deni kien irrapportat f' 87% tal-pazjenti u kklassifikat bħala ħafif/moderat f' 84% u sever fi 3%. 47% tal-pazjenti ħassew kessa li kienet ħafifa/moderata fi 46% tal-pazjenti u severa f' 1%.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

15% tas-SAEs kienu jinvolvu tossiċità fil-fwied. HVOD kienet rikonoxxuta bħala komplikazzjoni potenzjali tat-terapija kondizzjonarja ta' wara t-trapjant. Sitta minn 103 pazjent (6%) mardu bil-HVOD. HVOD laqtet: 8.2% (5/61) tal-pazjenti alloġenejiċi (2 pazjenti kienu fatali) u 2.5% (1/42) tal-pazjenti awtologużi. Bilirubin elavat (n=3) u AST elevat (n=1) kienu wkoll osservati. Tnejn mill-erba' pazjenti t'hawn fuq li kellhom epatotossiċità tas-serum serja kienu fost dawk il-pazjenti b' HVOD iddijanostikata.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Pazjent bata minn każ fatali ta' sindrom akut ta' periklu respiratorju b'difett sussegwenti respiratorju assoċjat ma' fibrozi pulmonari interstitjali fl-istudju ta' busulfan.

Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif dwar reazzjonijiet avversi jistgħu jinkisbu mill-istudju kliniku fil-pedjatriċi (n=55). Tossiċitajiet serji li kienu jinvolvu s-sistemi epatiċi u respiratorji kienu meqjusa bħala konsegwenzi mistennija tar-*regimen* kondizzjonarju u l-proċess tat-trapjant.

Disturbi fis-sistema immuni

Id-dejta dwar l-inċidenza ta' mard akut tat-trapjant kontra r-riċevitur (a-GVHD) ingabar minn pazjenti alloġenejiċi (n=28). Total ta' 14-il pazjent (50%) mardu b' a-GVHD. L-inċidenza tal-grad ta' a-GVHD I-II kienu 46.4% (13/28), waqt li l-inċidenza ta' grad III-IV kien ta' 3.6% (1/28). GVHD kronika kienet irrapportata biss jekk kienet il-kawża tal-mewt: pazjent wieħed miet 13-il xahar wara t-trapjant.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

89% tal-pazjenti (49/55) kellhom infezzjonijiet ta' (newtropenija febrili dokumentata u mhux dokumentata). Deni ħafif/moderat kien irrapportat f' 76% tal-pazjenti.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Transaminasi elevati grad 3 kien irrapportat f' 24% tal-pazjenti.

Mard okkluziv tal-vini (vein occlusive disease, VOD) kien irrapportat f' 15% (4/27) u 7% (2/28) tat-trapjant awtologuż u dak alloġenejiku rispettivament. VOD li kienu osservati la kienu fatali u lanqas severi u kienu riżolti kollha.

Busulfan flimkien ma' fludarabine (FB)

Fl-adulti

Il-profil tas-sigurtà ta' Busulfan flimkien ma' fludarabine (FB) ġie eżaminat permezz ta' revizzjoni tal-reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati f' dejta ppubblikata minn provi kliniċi fir-*regimen* RIC. F'dawn l-istudji, total ta' 1574 pazjent irċievew FB bħala *regimen* kondizzjonarju b'intensità mnaqqsa (RIC) qabel trapjant taċ-ċelluli amatopojetiči proġenitriċi.

Il-majelosoppressjoni u l-immunosoppressjoni kienu l-effetti terapewtiċi mixtieqa tar-*regimen* kondizzjonarju u konsegwentement ma g'ewx ikkunsidrati bħala effetti mhux mixtieqa.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

L-okkorrenza ta' episodji infettivi jew attivazzjoni mill-ġdid ta' aġenti infettivi opportunistiċi jirrifletti prinċipalment l-istat immuni tal-pazjent li jkun jirċievi r-*regimen* kondizzjonarju.

Ir-reazzjonijiet avversi infettivi l-aktar frekwenti kienu attivazzjoni mill-ġdid ta' Cytomegalovirus (CMV) [medda: 30.7% - 80.0%], attivazzjoni mill-ġdid ta' Epstein-Barr Virus (EBV) [medda: 2.3% - 61%], infezzjonijiet batterjali [medda: 32.0% - 38.9% u infezzjonijiet virali [medda: 1.3% - 17.2%].

Disturbi gastrointestinali

L-ogħla frekwenza ta' dardir u rimettar kienet ta' 59.1% u l-ogħla frekwenza ta' stomatite kienet ta' 11%.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Kien issuggerit li korsijiet kondizzjonarji li kellhom fludarabine kienu assoċjati ma' incidenza ogħla ta' infezzjonijiet opportunistiċi wara t-trapjant minħabba l-effett immunosoppressiv ta' fludarabine. Ćistite emorraġika ttardjata li seħhet ġimagħtejn wara t-trapjant x'aktarx li hi relatata ma' infezzjoni/attivazzjoni mill-ġdid virali. Ćistite emorraġika li tinkludi ċistite emorraġika indotta minn infezzjoni virali giet irrappurtata f' medda ta' bejn 16% u 18.1%.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

VOD kien irrappurtat b' medda ta' bejn 3.9% u 15.4%.

Il-mortalità relatata mal-kura/mortalità mhux minn rikaduta (TRM/NRM) irrappurtata sa jum+100 wara t-trapjant, giet eżaminata wkoll permezz ta' revizzjoni ta' dejta ppubblikata minn provi kliniċi. Kienet ikkunsidrata bħala mwiet li jistgħu jkunu attribwibbli għal effetti sekondarji wara HPCT u mhux relatati mar-rikaduta/progressjoni tat-tumuri malinni ematologiċi sottostanti.

L-aktar kawżi frekwenti ta' TRM/NRMs irrappurtati kienu infezzjoni/sepsis, GVHD, disturbi pulmonari u insuffiċjenza tal-organi.

Lista tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100, < 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000, < 1/100$) jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Effetti mhux mixtieqa li ġejjin minn stħarriġ ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew implimentati fit-tabelli bl-incidenza "mhux magħruf".

Busulfan flimkien ma' ċiklofosfamid jew melphalan

Reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati kemm fl-adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi bħala aktar minn każ iżolat huma elenkati hawn taħt u kienu kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà taġġhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Rinite Faringite			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja Tromboċitopenija Newtropsenja bid-deni Anemija Panċitopenija Newtropsenja febrili			
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni allergika	9		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi endokrinali				Ipogonadizmu **
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja Iperglicemija Ipokalcemija Ipokalemija Ipomagnesemija Ipofofatemija	Iponatremija		
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà Depressjoni Insomnja	Konfużjoni	Delirjum Nervożità Alluċinazzjoni Aġitazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras Sturdament		Aċċessjoni Enċefalopatija Emorragija ċerebrali	
Disturbi fl-ġhajnejn				Katarretta Traqqiq tal-kornea Disturbi fil-lenti ***
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Arritmija Fibrillazzjoni atrijali Kardjomegali Effużjoni perikardjali Perikardite	Ekstrasistoli ventrikulari Bradikardija	
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni Ipotensjoni Vasodilatatazzjoni Trombożi		Trombożi tal-arterja femorali Sindrom ta' nixxija kapillari	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispeña Epistassi Sogħla Sulluzzu	Iperventilazzjoni Difett respiratorju Emorragiji Alveolari Ażma Atelektasi Effużżjoni Plewrali	Ipossja	Mard interstizjali tal-pulmun**
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite Dijarea Dardir Irrimettar Dispepsja Uġiġh fl-istonku Axxite Stitikezza Skomfort anali	Ilejus Ematemesi Esofagite	Emorragija gastro-intestinali	Ipoplażja fis-snien**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Epatomegalija Suffejra	Marda tal-vini okklussivi epatici*		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Prurite Alopeċija	Deskwamazzjoni tal-ġilda Eritema Mard tal-pigmentazzjoni Tqaxxir tal-ġilda		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Majalġja Ugigh fid-dahar Artralġja			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Disurija Oligureja	Ematurija Insuffiċjenza moderata tal-kliewi		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				Menopawża prematura Falliment tal-ovarju
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja Kesha Deni Ugigh fis-sider Edema Edema ġenerali Ugigh Ugigh jew infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Mukositi			
Investigazzjonijiet	Żieda fit-transaminasi Żieda fil-bilirubin Żieda fil-GCT Żieda f'alkaline phosphatases Żieda fil-piż Hsejjes anormali fin-nifs Kreatinina elevata	Żieda fil-BUN Tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigh 'il-barra		

* marda venokklussiva tal-fwied hi aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika

**rapportati wara tqeghid fis-suq bi busulfan IV

**rapportati wara tqeghid fis-suq bi busulfan orali

Busulfan flimkien ma' fludarabine (FB)

L-inċidenza ta' kull reazzjoni avversa pprezentata fit-tabella li ġejja kienet definita skont l-oghla inċidenza osservata fi provi kliniċi ppubblikata fil-kors ta' RIC li għalih il-popolazzjoni kkurata b'FB kienet identifikata b'mod ċar, kienu x'kienu l-iskedi tal-għoti ta' busulfan u l-punti ahħarin. Reazzjonijiet avversi rrapportati bhala aktar minn każ iżolat huma elenkati hawn taħt, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux magħruf*
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni virali Attivazzjoni mill-ġdid ta' CMV Attivazzjoni mill-ġdid ta' EBV Infezzjoni batterjali	Infezzjoni fungali invażiva Infezzjoni pulmonari	Axxess tal-moħħ Ċellulite Sepsis
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Newtropsenja bid-deni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoalbuminemia Disturb tal-elettroliti Iperglicemija		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi			Aġitazzjoni Stat ta' konfużjoni Allucinazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras Disturbi fis-sistema nervuża [Mhux Ikklassifikati X'imkien ieħor]	Emorragija ċerebrali Enċefalopatija
Disturbi fil-qalb			Fibrillazzjoni atrijali
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji u medjastinali		Emorragija pulmonari	Waqfien tan-nifs
Disturbi gastro-intestinali	Dardir Rimettar Dijarea Stomatite		Emorragija gastro-intestinali Ipoplażja fis-snien*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mard tal-fwied veno okklusiv		Suffeġra Disturbi fil-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessutti ta' taħt il-ġilda		Raxx	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Ċistite emorragika**	Disturb renali	Oliguriya
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mukożite		Astenja Edema Ugħigh
Investigazzjonijiet	Żieda fit-transaminases Żieda fil-bilirubina Żieda fl-alkaline phosphatases	Livell għoli ta' kreatinina	Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demem Żieda tal-uric acid fid-demem Żieda tal-urea fid-demem Żieda ta' GGT Żieda fil-piż

* irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

** tinkludi ċistite emorragika kkawżata minn infezzjoni virali

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott

medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-effett prinċipali tossiku hu l-panċitopenija u mijeloablazzjoni profonda imma s-sistema ċentrali nervuża, il-fwied, il-pulmuni u l-kanal gastro-intestinali għandhom mnejn ikunu milquta wkoll.

M'hemm l-ebda antidot għal busulfan barra mit-trapjant taċ-ċelluli ematopojetici proġenitriċi. Jekk ma jkunx hemm it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetici proġenitriċi, id-doża rakkomandata ta' busulfan tikkonstitwixxi doża eċċessiva ta' busulfan. L-istatus ematoloġiku għandu jkun mgħasses bir-reqqa u għandu jkun hemm miżuri vigurużi ta' appoġġ hekk kif inhu indikat medikalment.

Kien hemm żewġ rapporti li busulfan hu dijaliżabbli, b'hekk id-dijalisi għandu jkun meqjus bħala każ ta' doża eċċessiva. Ġaladarba, il-busulfan hu metabolizzat permezz tal-konjugazzjoni mal-glutatijon, l-għoti tal-glutatijon għandu mnejn ikun investigat.

Wieheġ irid jiftakar li doża eċċessiva ta' busulfan ser iżżied ukoll l-esponiment għad-DMA. Fil-każ tal-bnedmin l-effetti prinċipali tossiċi kienu epatotossiċità u l-effetti tas-sistema ċentrali nervuża. It-tibdil ta' CNS jiġu qabel kwalunkwe effetti severi oħra. S'issa m'hemm l-ebda antidot għal doża eċċessiva ta' DMA. Jekk tinghata doża eċċessiva, l-immaniġġjar għandu jinkludu trattament ġenerali ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi alkylating, sulfonati alkyl, Kodiċi ATC: LO1AB01

Mekkanizmu ta' azzjoni

Busulfan hu aġent qawwi ċitotossiku u aġent alkilatinku bifunzjonali. F'medja milwiema, il-ħruġ tal-gruppi metanesulfonati jipproduċi joni tal-karbonjum li jistgħu idahħlu alkil fid-DNA, li hu maħsub li hu mekkanizmu importanti bijoloġiku minhabba l-effett tiegħu ċitotossiku.

Effikaċja klinika u sigurtà

Busulfan flimkien ma' ciklofosfamid

Fl-adulti

Id-dokumentazzjoni fuq is-sigurtà u l-effikaċja ta' busulfan flimkien ma' cyclophosphamide fir-regimen BuCy2 qabel HPCT alloġenijiku konvenzjonali u/jew awtologuż huma bbażati fuq żewġ studji kliniċi (OMC-BUS-4 u OMC-BUS-3).

Saru żewġ studji prospettivi, driegħ waħda, miftuħin, mhux ikkontrollati fażi II fuq pazjenti li jbatu minn marda ematoloġikali, u rriżulta li l-biċċa l-kbira tagħhom kienu jinsabu fl-istat avvanz tal-marda.

Il-mard kien jinkludi l-lewkimja akuta li għaddiet l-ewwel stadju ta' remissjoni, fl-ewwel rikaduta jew dik sussegwenti, fl-ewwel remissjoni (riskju għoli), jew fallimenti induttivi; il-lewkimja melogenuża kronika fil-faži kronika jew avvanzata, il-marda primarja refrattorja jew rezistenti reċidivanti ta' Hodgkin jew limfoma li mhix ta' Hodgkin u sindrom mijelodisplastiku.

Pazjenti li ngħataw dozi ta' 0.8 mg/kg ta' busulfan f'infużjoni kull 6 sigħat għal total ta' 16-il doża u wara ngħataw cyclophosphamide f'doża ta' 60 mg/kg darba kuljum għal jumejn (BuCy2 regimen). Il-parametri effikaċi primarji f'dawn l-istudji kienu l-mijeloablazzjoni, tilqim, rikaduta, baqgħu ħajjin. Fiz-żewġ studji, il-pazjenti kollha rċevew 16/16 regimen ta' doża ta' busulfan. Ma kien hemm l-ebda pazjent li twaqqafu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi marbuta ma' busulfan.

Il-pazjenti kollha kellhom mijelosuppressjoni profonda. Il-ħin għall-Għadd Asolut Newtrofil (ANC)

akbar minn $0.5 \times 10^9/1$ kien 13-il ġurnata (minn 9 sa 29 ġurnata) f'pazjenti alloġenejiċi (OMC-BUS 4), u 10 ġranet (minn 8 sa 19-il ġurnata) f'pazjenti awtologużi (OMC-BUS 3). Il-pazjenti kollha li setgħu jiġu evalwati ġew imlaqqma. Ma kienx hemm rifjut primarju jew sekondarju tat-tilqim. Kollox ma' kollox, il-mortalità u l-mortalità fejn ma kienx hemm rikaduta ta' aktar minn 100 ġurnata wara t- trapjant kien (8/61) 13% u (6/61) 10% f'pazjenti allotrapjantati, rispettivament. Matul l-istess perijodu ma kien hemm l-ebda mewt friċevuturi awtologużi.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal- Busulfan flimkien mas-ċiklofosfamid fir-*regimen* BuCy4 jew mal-melfalan fir-*regimen* BuMel qabel l-HPCT konvenzjonali alloġenejiku u/jew awtologuż irriżultaw minn studju kliniku F60002 IN 101 G0.

Il-pazjenti rċevew id-doża msemija fis-sezzjoni 4.2.

Il-pazjenti kollha kellhom mijelosuppressjoni profonda. Il-ħin għall-Għadd Assolut Newtrofil (ANC) akbar minn $0.5 \times 10^9/1$ kien 21-il ġurnata (minn 12 sa 47-il ġurnata) f'pazjenti alloġenejiċi, u 11-il ġurnata (minn 10 sa 15-il ġurnata) f'pazjenti awtologużi. It-tfal kollha tlaqqmu. Ma kienx hemm rifjut primarju jew sekondarju tat-tilqim. 93% tal-pazjenti alloġenejiċi wrew kimeriżmu komplet. Ma kien hemm l-ebda mewt relattata mar-*regimen* matul l-ewwel 100 ġurnata wara t-trapjant u sa sena wara t-trapjant.

Busulfan flimkien ma' fludarabine (FB)

Fl-adulti

Id-dokumentazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal- Busulfan flimimkien ma' fludarabine (FB) qabel HPCT alloġeniku toħroġ mir-reviżjoni tal-letteratura ta' 7 studji ppubblikati li kienu jinvolvu 731 pazjent b'tumuri malinni majelojdi u limfojdi li rrapportaw l-użu ta' busulfan ġol-vini mogħti bhala infużjoni darba kuljum minflok erba' dozi kuljum.

Il-pazjenti rċevew kors kondizzjonarju bbażat fuq l-għoti ta' fludarabine segwit immedjament minn doża waħda kuljum ta' 3.2 mg/kg ta' busulfan fuq 2 jew 3 ijiem konsekuttivi. Id-doża totali ta' busulfan għal kull pazjent kienet ta' 6.4 mg/kg u 9.6 mg/kg.

Il-kombinazzjoni ta' FB ħalliet majeloablazzjoni suffiċjenti modulata mill-intensità tal-kors kondizzjonarju permezz tal-varjazzjoni tan-numru ta' ġranet tal-infużjoni ta' busulfan. Rati ta' engraftment veloci u kompluti fi 80-100% tal-pazjenti kienu rrapportati fil-maġġoranza tal-istudji. Il-maġġoranza tal-pubblikazzjonijiet irrappurtaw kimeriżmu tad-donatur komplet f'jum+30 għal 90-100% tal-pazjenti. Ir-riżultati fit-tul ikkonfermaw li l-effikaċja kienet miżmuma mingħajr effetti mhux mistennija.

Dejta minn studju prospettiv li tlesta dan l-aħħar, multicentriku, ta' fażi 2, li kien jinkludi 80 pazjent, li kellhom bejn 18 u 65 sena, iddijanostikati b'tumuri malinni ematoloġiċi differenti, li kellhom allo-HCT b'kors ta' kundizzjonar b'intensità mnaqqsa b'FB (3 ijiem ta' Busulfan), saret disponibbli. F'dan l-istudju, il-pazjenti kollha, ħlief wieħed, tlaqqmu, f'medjan ta' 15-il jum (medda, 10-23) wara allo-HCT. L-inkidenza kumulattiva tal-irkupru tan-newtrofili f'jum 28 kienet ta' 98.8% (95%CI, 85.7-99.9%). L-engraftment tal-plejtlits seħħ f'medjan ta' 9 (medda, 1-16) ijiem wara allo-HCT. Ir-rata OS ta' sentejn kienet ta' 61.9% (95%CI, 51.1-72.7%). Wara sentejn, l-inkidenza kumulattiva ta' NRM kienet ta' 11.3% (95%CI, 5.5-19.3%), u dik tar-rikaduta jew il-progressjoni minn allo-HCT kienet ta' 43.8% (95CI, 31.1-55.7%). L-istima ta' Kaplan-Meier ta' DFS wara sentejn kienet ta' 49.9% (95%CI, 32.6-72.7).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' busulfan kienu investigati. It-tagħrif li kien ipprezentat dwar il-bijotrasformazzjoni u t-tkeċċija hu bbażat fuq il-busulfan mogħti mill-halq.

Farmakokinetika f'adulti

Assorbiment

Il-farmakokinetiċi ta' busulfan mogħti ġol-vini kien studjat f'124 pazjent evalwabbli wara infużjoni minn ġol-vina ta' 2 sigħat għal total ta' 16-il doża fuq firxa ta' erbat ijiem. Id-disponibilità immedjata u kompleta tad-doża inkisbet wara l-infużjoni minn ġol-ġilda tal-busulfan. Esponiment simili għad-demmi kien osservat meta tqabblu konċentrazzjonijiet tal-plażma f'pazjenti adulti li rċevew busulfan mogħti mill-halq u mogħti ġol-vini f'1 mg/kg u 0.8 mg/kg rispettivament. Varjabilità baxxa inter

(CV=21%) u intra (CV=12%) fil-pazjenti dwar esponiment għal-busulfan intwera permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, li sar fuq 102 pazjent.

Distribuzzjoni

Il-volum terminali tad-distribuzzjoni V_z kienet bejn 0.62 u 0.85 l/kg.

Il-konċentrazzjonijiet ta' busulfan fil-fluwidu ċerebrospinali hu paragonabbli ma' dawg fil-plażma għalkemm dawn il-konċentrazzjonijiet mhumiex probabbilment biżżejjed fil-każ ta' attività anti neoplastika.

Irbid reversibbli ma' proteini tal-plażmatiċi kien madwar 7% waqt l-irbid irreversibbli, primarjament ma' l-albumin, kien madwar 32%.

Bijotrasformazzjoni

Busulfan hu prinċipalment metabolizzat permezz tal-konjugazzjoni mal-glutatijon (spontanju u medjat mill-glutathione-S-transferase). Glutathione konjugat hu metabolizzat aktar fil-fwied permezz tal-ossidazzjoni. L-ebda metabolit m'hu maħsub li jikkontribwixxi b' mod sinifikanti għall-effikaċja jew it-tossiċità.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali fil-plażma kienet minn 2.25 - 2.74 ml/minuta/kg. In-nofs haġja terminali kienet minn 2.8 sa 3.9 sigħat.

Madwar 30% tad-doża mogħtija hi eliminata fl-awrina fuq firxa ta' 48 sigħat b'1% bħala busulfan mhux mibdul. L-eliminazzjoni fl-ippurgar hi negligibbli. L-irbid irreversibbli tal-proteini għandu mnejn jispjega għala dak li jkun ma jfiqx għal kollox. Il-kontribuzzjoni tal-metaboliti li jdumu ħafna mhix eskluża.

Linearità

Iż-żieda tal-esponiment għall-busulfan huwa proporzjonali għad-doża u dan kien muri wara l-ghoti ta' busulfan minn għol-vina sa 1 mg/kg.

Mqabbal mar-*regimen* ta' erba' darbiet kuljum, ir-*regimen* ta' darba kuljum hu kkaratterizzat minn massimu oġħla ta' konċentrazzjoni, l-ebda akkumulazzjoni ta' medicina u perjodu ta' wash out (mingħajr konċentrazzjoni ta' busulfan li jiċċirkola) bejn għoti konsekuttivi. Ir-reviżjoni tal-letteratura tippermetti tqabbil ta' serje PK imwettqa jew fi ħdan l-istess studju jew bejn l-istudji u wriet parametri PK indipendenti mid-doża mhux mibdula irrispettivament mid-doża jew l-iskeda tal-ghoti. Jidher li d-doża rakkomandata ta' busulfan mogħti għol-vini mogħtija jew bħala infużjoni individwali (3.2 mg/kg) jew f'4 infużjonijiet maqsuma (0.8 mg/kg) pprovdiet espożizzjoni għall-plażma kuljum ekwivalenti ma' varjabilità simili kemm bejn pazjenti differenti kif ukoll fil-pazjent innifsu. Bħala riżultat, il-kontroll tal-AUC ta' busulfan għol-vini fl-intervalli terapewtiċi ma giex modifikat u ntweriet prestazzjoni simili tal-immirar bejn iż-żewġ skedi.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Il-letteratura medika dwar busulfan tissuggerixxi li hemm tieqa terapewtika tal-AUC bejn 900 u 1500 $\mu\text{Mol/L.minuta}$ għal kull għoti (ekwivalenti għal espożizzjoni ta' bejn 3600 u 6000 $\mu\text{mol/L.minuta}$ kuljum).. Matul l-istudji kliniċi b'busulfan mogħti għol-vini mogħti bħala 0.80 mg/kg erba' darbiet kuljum, 90% tal-AUCs tal-pazjenti kienu aktar baxxi mill-oġħla limitu AUC (1500- $\mu\text{Mol/L.minuta}$) u tal-anqas 80% kienu fi ħdan it-tieqa terapewtika mmirata (minn 900 sa 1500 $\mu\text{Mol/L.minuta}$). Rata ta' immirar simili tinkiseb f' espożizzjoni ta' 3600 - 6000 $\mu\text{mol/L.minuta}$ kuljum wara l-ghoti ta' busulfan 3.2 mg/kg għol-vini darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment fil-fwied u renali

L-effetti tal-anormalità tal-kliewi fuq id-disponibilità tal-busulfan mogħti għol-vini li jingħata minn għol-vina ma ġewx assessjati.

L-effetti tal-anormalità epatika fuq id-disponibilità tal-busulfan li jingħata għol-vini ma ġewx assessjati. Madankollu r-riskju ta' tossiċità tal-fwied għandu mnejn jiżded f' din il-popolazzjoni.

Skont id-dejta li jeżistu dwar il-busulfan li jingħata għol-vini lill-pazjent li għandhom iżjed minn 60 sena, ma jidherx li l-età għandha x'taqsam mat-tneħħija ta' busulfan.

Popolazzjoni pedjatrika

Kien hemm varjazzjoni kontinwa ta' tneħħija minn 2.52 sa 3.97 ml/minuta/kg fi tfal minn <6 xhur sa 17-il sena. In-nofs haġja terminali kienet mifruxa minn 2.24 sa 2.5 siegħa.

Varjabilitajiet inter u intra pazjent fl-esponiment għall-plażma kienu aktar baxxi minn 20% u 10% rispettivament.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni sar f'koorti ta' 205 tifel u tifla imqassma adegwament skont il-piż tal-ġisem (3.5 sa 62.5 kg), karatteristiċi bijoloġiċi u tal-mard (malinn u mhux malinn), b'hekk rappreżentattivi ta' l-eterogeneità għolja ta' tfal għaddejjin minn HPCT. Dan l-istudju wera li l-piż tal-ġisem huwa l-kodifferenza predominanti li jispjega l-varjabilità farmakokinetika ta' busulfan fit-tfal fuq superficje tal-ġisem jew età.

Il-pożoloġija rakkomandata għat-tfal kif iddettaljata f'sezzjoni 4.2 ppermettiet aktar minn 70% sa 90% tat-tfal ≥ 9 kg biex jiksbu t-tieqa terapewtika (900 - 1500 $\mu\text{mol/L}$.kull minuta). Madankollu varjabilità oghla kienet osservata fi tfal <9 kg li wasslet għal 60% tat-tfal li kisbu t-tieqa terapewtika (900-1500 $\mu\text{mol/L}$.kull minuta). Għall-40% tat-tfal <9 kg barra l-mira, l-AUC kien imqassam b' mod bilanċjat jew taħt jew fuq il-limiti mmirati; jiġifieri 20% kull wieħed <900 u > 1500 $\mu\text{mol/L}$.min wara l-1 mg/kg. F'dan ir-rigward, għat-tfal <9 kg, monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' busulfan (monitoraġġ terapewtiku tal-medicina) għal aġġustament tad-doża jista' jtejjeb il-prestazzjoni immirata ta' busulfan, speċjalment fit-tfal żgħar u trabi tat-twelid.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi:

It-trapjant irnexxa fil-każ tal-pazjenti kollha matul l-istudji tal-faży II u dan jissuġġerixxi l-validità tal-AUCs immirati. Meta kien hemm il-VOD dan ma kienx marbut ma' esponiment eċċessiv.

Ir-relazzjoni PK/PD kien osservat bejn l-istomatite u l-AUCs f'pazjenti awtologużi u bejn żjieda fil-bilirubin u l-AUCs f'analizi magħdud ta' pazjenti li għamlu trapjant awtologuż u alloġenejiku.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Busulfan hu mutaġeniku u klastoġeniku. Busulfan kien mutaġeniku f'*Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* u x-xgħir. Busulfan ikkaġuna aberrazzjonijiet kromosomali *in vitro* (f'ċellula ta' annimali gerriema u umana) u *in vivo* (annimali gerriema u bnedmin). Aberrazzjonijiet kromosomali varji kienu osservati f'ċelluli ta' pazjenti li kienu qegħdin jingħataw il-busulfan mill-ħalq.

Busulfan jappartjeni għal dik il-klassi ta' sostanzi li huma potenzjalment karċinoġeniċi skont il-mekkaniżmu tagħhom tal-azzjoni. Skont tagħrif dwar il-bnedmin, busulfan ġie kklasifikat mill-IARC bħala karċinoġen uman. Il-WHO ikkonkluda li hemm relazzjoni kawżali bejn l-esponiment għall-busulfan u l-kanċer. It-tagħrif li għandna dwar l-annimali jappoġġja l-potenzjal karċinoġeniku ta' busulfan. L-għoti minn ġol-vina tal-busulfan lill-ġrieden żied b' mod sinifikanti l-inċidenzi tat-tumuri timiċi u dawk ovarjani.

Busulfan hu teratoġeniku fil-firien, ġrieden u l-fniek. Il-malformazzjonijiet u l-anomaliji kienu jinkludu tibdil sinifikanti fis-sistema musko-skeletali, żjieda fil-piż tal-ġisem, u daqs. Fil-każ ta' firien tqal, busulfan ikkaġuna sterilità kemm fil-frieħ maskili u dawk feminili minħabba n-nuqqas ta' ċelluli ġerminali fit-testes u l-ovarji. Kien stabbilit li l-Busulfan jikkaġuna sterilità fil-firien. Busulfan battal l-oociti tal-firien nisa, u għamel il-firien u l-ħamster irġiel sterili.

Doži ripetuti ta' DMA iproduċew sinjali ta' tossiċità fil-fwied, l-ewwel kien hemm żjieda fl-enzimi klinikali tas-serum u wara kien hemm tibdil istopatoloġiku fl-epatoċiti. Doži oghla jistgħu jiproduċu nekrozi epatika u wieħed jista' jara l-ħsara fil-fwied wara esponimenti waħdanin b' doża għolja.

DMA hu teratoġeniku fil-firien. Doži ta' 400 mg/kg/kuljum ta' DMA mogħtija matul l-organuġenesi ikkaġunaw anomaliji sinifikanti tal-iżvilupp. Il-malformazzjonijiet jinkludu anomaliji serji fil-qalb u/jew fil-vini/arterji maġġuri: arterjosi komuni taz-zokk tal-ġisem u l-ebda arterjosi tal-kanal, koarktazjoni taz-zokk pulmonari u l-arteriji pulmonari, difetti intraventrikulari tal-qalb. Anomaliji oħra frekwenti jinkludu palat mixquq, anasarka, anomaliji skeletali tal-vertibri u tal-kustilji. Id-DMA inaqqas il-fertilità tal-annimali gerriema rġiel u nisa. Doża waħda s.c. ta' 2.2 g/kg mogħtija fir-raba' ġurnata tat-tqala ikkawżat l-abort f' 100% tal-ħamsters li ġew ittestjati. Fil-firien, doża ta' kuljum ta' DMA ta' 450 mg/kg li nġhatat lil firien għal disġħatijiem ikkaġunat spermatogenezi inattiva.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dimethylacetamide
Macrogol 400

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

Minhabba l-inkompatibbiltà, tuża l-ebda komponent ta' infużjoni li fih il-polycarbonate flimkien ma' busulfan.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar
2 snin

Soluzzjoni maħlula:

Kien hemm stabilità kemikali u fiżika meta tintuża u wara lis-sustanza kienet miżjuda bl-ilma f' soluzzjoni tal-glukows 5% jew f' soluzzjoni ta' klorid tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni:

- 8 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) wara lis-sustanza kienet miżjuda bl-ilma meta tkun, maħżuna f' $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- 12-il siegħa wara d-dilwazzjoni meta tkun maħżuna f' temperatura minn 2°C sa 8°C u wara tkun maħżuna għal 3 sigħat f' temperatura ta' $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jiġi użat minnufih wara d-dilwazzjoni. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u generalment m'għandhomx ikunu itwal mill-kondizzjonijiet imsemmija hawn fuq meta d-dilwazzjoni tkun saret f' kondizzjonijiet ikkontrollati u asettici vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

M'għandekx tiffriża s-soluzzjoni dilwita.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali wara li jkun dilwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f' kunjetti tal-ħġieġ ċari (tip I) mingħajr kulur b'tapp tal-gomma b'wiċċ tat-teflon u ssiġillat b'għatu tal-aluminju li jinfetaħ bis-saba'. Kull kunjett għandu kmiem b'film tal-plastik li jista' jinxtorob.

Daqs tal-pakkett

1 f'pakkett li fih 8 kunjetti (8 kartuni ta' kunjett 1).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni ta' Busulfan Fresenius Kabi

Il-proċeduri għall-immaniġġjar sew u r-rimi ta' prodotti mediċinali antikanċer għandhom ikunu meqjusa.

Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jirrikjedu osservanza stretta ta' tekniċi asettici, preferabbilment barnuża tas-sigurtà vertikali bi fluss laminari.

L-istess bħal fil-każ ta' taħlit iehor ċitotossiku, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun qed

jimmaniġġja u jipprepara s-soluzzjoni ta' busulfan:

- L-użu tal-ingwanti u hwejjeg protettivi hu rakkomandat.
- Jekk il-konċentrat tas-soluzzjoni ta' busulfan jew is-soluzzjoni dilwita ta' busulfan tmiss mal-ġilda jew il-mukoża, aħsilhom sewwa bl-ilma immedjament.

Kalkulazzjoni tal-kwantità ta' Busulfan Fresenius Kabi li għandha tiġi dilwita u tad-dilwent

Busulfan Fresenius Kabi għandu jkun miżjud bl-ilma qabel ma jintuża jew b'soluzzjoni tal-

klorid tas-sodju ta'

9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows ta' 5% għall-injezzjoni.

Il-kwantità ta' dilwent irid ikun 10 darbiet il-volum tal-Busulfan Fresenius Kabi u wieħed irid jara li l-konċentrazzjoni finali tal-busulfan tibqa' madwar 0.5 mg/ml. Pereżempju:

L-ammont ta' Busulfan Fresenius Kabi u d-dilwent li ser jingħata għandu jkun ikkalkulat kif ġej:
għal pazjent li għandu piż tal-ġisem Y kg:

- Kwantità ta' Busulfan Fresenius Kabi:

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

$\frac{\text{-----}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml ta' Busulfan Fresenius Kabi li għandu jkun miżjud bl-ilma}$

Y: piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg

D: doża ta' busulfan (ara sezzjoni 4.2)

- Kwantità ta' dilwent:

$(A \text{ ml ta' Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml tad-dilwent}$

Biex tipprepara s-soluzzjoni finali għall-infużjoni, zid (A) ml ta' Busulfan Fresenius Kabi ma' (B) ml tad-dilwent (soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew is-soluzzjoni tal-glukows għall-injezzjoni ta' 5%)

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Busulfan Fresenius Kabi għandu jiġi ppreparat minn professjonista fil-kura tas-saħħa billi tuża tekniki sterili għat-transferiment. Uża siringa li mhux tal-polycarbonate fittjata b'labra:
 - l-volum ikkalkulat ta' konċentrat għandu jitneħħa mill-kunjett.
 - is-sustanza tas-siringa għandu jiġi żvojtat f'borża li tintuża għal ġol-vini (jew siringa) li diġà fiha l-ammont ikkalkulat tad-dilwent magħżul. Busulfan Fresenius Kabi għandu dejjem jiżdied mad-dilwent, mhux id-dilwent ma' Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi m'għandux jitpoġġa go borża li tintuża għal ġol-vini li ma fihex soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' glukows ta' 5% għall-injezzjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi mħallta sewwa billi taqleb ta' taht fuq diversi drabi.
Wara li tkun miżjud bl-ilma, 1 ml tas-soluzzjoni għall-infużjoni fiha 0.5 mg ta' busulfan. Meta l-Busulfan Fresenius Kabi ikun miżjud bl-ilma, dan ikun soluzzjoni ċara bla kulur.

Istruzzjonijiet għall-użu

Qabel u wara kull infużjoni, ifflaxxa il-linja tal-kateċer li suppost jinzamm fil-pazjent għal żmien twil

b' madwar 5 ml ta' soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows (5%) għall-injezzjoni.

Il-prodott mediċinali m'għandux jiġi fflaxxjat fit-tubi tal-amministrazzjoni għax qatt ma sar test tal-infuzjoni rapida ta' busulfan u dan mhux irrakkomandat.

Id-doża kollha preskritta ta' busulfan għandha tingħata fuq firxa ta' saġhtejn jew tliet sigħat jiddependi mir-*regimen* kondizzjonarju.

Volumi żgħar għandhom mnejn jingħataw fuq firxa ta' 2 sigħat permezz tal-użu ta' siringi tal-elettriku. F'dan il-każ infużjoni issettjata bi spazju minimali pprajmjat għandha tintuża (i.e. 0.3 - 0.6 ml), ippramjat b'soluzzjoni ta' droga qabel il-bidu tal-infużjoni attwali ta' busulfan u mbagħad tkun ifflaxxjata b'soluzzjoni tal-klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows (5%) għall-injezzjoni.

Busulfan m'għandux jiġi infużat konkomitament ma' taħlit likwidi ieħor mill-ġol vini.

M'għandu jintuża l-ebda komponent ta' infużjoni li fiha il-polycarbonate flimkien ma' busulfan.

Soluzzjoni ċara biss għandha tintuża mingħajr fdal.

Busulfan huwa għal użahom darba waħda biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar prodotti mediċinali ċitotossici.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/951/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Settembru 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Ġunju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL- PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Ġermanja

B KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess ħin.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A.TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA li fih 8 kunjetti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
busulfan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

1 ml ta' konċentrat fih 6 mg ta' busulfan u jipprovdi 0.5 mg/ml ta' busulfan wara d-dilwazzjoni

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Dimethylacetamide u Macrogol 400

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
8 kunjetti ta' 10 ml

60 mg kull kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/951/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ristretta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TA' BARRA li fiha kunjett 1

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
busulfan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 ml ta' konċentrat fih 6 ml ta' busulfan u jipprovdi 0.5 mg/ml ta' busulfan wara d-dilwazzjoni

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Dimethyacetamide u Macrogol 400

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1 ta' 10 ml. 60 mg kull kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ġol-vini wara d-dilwazzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/951/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta ristretta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konċentrat sterili
busulfan
IV wara d-dilwazzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

60 mg/10 ml

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. busulfan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

X' fih dan il-fuljett:

1. X' inhu Busulfan Fresenius Kabi u għalxiex jintuża
2. X' għandek tkun taf qabel ma tuża Busulfan Fresenius Kabi
3. Kif għandek tuża Busulfan Fresenius Kabi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Busulfan Fresenius Kabi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X' inhu Busulfan Fresenius Kabi u għalxiex jintuża

Din il-medicina fiha s-sustanza attiva busulfan, li tappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha agenti alkilati. Busulfan Fresenius Kabi ikisser il-mudullun oriġinali qabel it-trapjant.

Busulfan Fresenius Kabi jintuża f'adulti, tfal li għadhom kemm twieldu, tfal u adolexxenti bhala **trattament qabel it-trapjant.**

Fl-adulti Busulfan Fresenius Kabi jintuża flimkien ma' cyclophosphamide jew fludarabine.

Fit-trabi li għadhom kemm jitwieldu, fit-tfal u fl-adolexxenti, din il-medicina tintuża flimkien ma' cyclophosphamide jew ma' melphalan.

Int ser tirċievi din il-medicina preparattiva qabel ma tirċievi t-trapjant tal-mudullun tal-għadma jew ta' ċelluli ematopojetici proġenitrici.

2. X' għandek tkun taf qabel ma tuża Busulfan Fresenius Kabi

Tużax Busulfan Fresenius Kabi:

- jekk inti allergiku għal busulfan jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk int tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila

Twissijiet u prekawzjonijiet

Busulfan Fresenius Kabi hi medicina citotossika qawwija li tikkaguna tnaqqis sostanzjali ta' ċelluli tad-dem. Meta tinghata d-doża rrakkomandata, dan hu l-effett mixtieq. Għalhekk ser isir monitoraġġ bir-reqqa.

Jista' jiġri li l-użu tal-Busulfan Fresenius Kabi għandu mnejn iżid ir-riskju li int tbat minn malinnjità oħra fil-futur. Int għandek tinforma lit-tabib tiegħek:

- jekk int għandek problema tal-fwied, tal-kilwa, tal-qalb jew tal-pulmun,
- jekk għandek passat ta' puplessiji,
- jekk bħalissa qed tiehu medicini oħra.

Każijiet ta' formazzjoni ta' emboli tad-demem fil-vini ż-żghar jistghu jidhru wara trapjant ta' ċelluli ematopoetiċi (HCT) ma' doża għolja tat-trattament tiegħek flimkien ma' mediċini oħrajn.

Mediċini oħra u Busulfan Fresenius Kabi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra anki daww mingħajr riċetta. Busulfan Fresenius Kabi jista' jirreaġixxi ma' mediċini oħra.

Għandha tingħata attenzjoni partikolari jekk inti tagħmel użu minn itraconazol u metronidazole (użati għal ċerti tipi ta' infezzjonijiet) jew ketobemidone (użat għall-fejqan tal-uġiġħ) jew deferasirox (mediċina użata biex jitneħħa l-ħadid żejjed mill-ġisem), għax dan jista' jżid il-probabilità tal-effetti mhux mixtieqa.

L-użu ta' paracetamol 72 siegħa qabel it-teħid jew ma' Busulfan Fresenius Kabi għandu jsir b'attenzjoni kbira.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tirċievi kura bil-Busulfan Fresenius Kabi. In-nisa m'għandhomx isiru tqal matul it-trattament b'Busulfan Fresenius Kabi u sa 6 xhur wara l-kura.

In-nisa għandhom jieqfu jreddgħu qabel ma jibdew it-trattament b' Busulfan Fresenius Kabi.

Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet bil-kontraċettivi meta is-sieħeb jew is-sieħba jkunu qed jieħdu Busulfan Fresenius Kabi.

Jista' ma jkunx aktar possibbli għalik li tinqabad tqila (infertilità) wara l-kura b'Busulfan Fresenius Kabi. Jekk inti mħassba dwar li jkollok it-tfal, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel il-kura. Busulfan Fresenius Kabi jista' 'wkoll jipproduċi sintomi ta' menopawża u f'tfajliet pre-adolexxenti jista' jipprevjenji l-bidu tal-pubertà.

Irgiel ikkurati b'Busulfan Fresenius Kabi huma avżati biex ma jsirux missirijiet matul u sa 6 xhur wara l-kura.

3. Kif għandek tuża Busulfan Fresenius Kabi

Doża u għoti:

Id-doża ta' Busulfan Fresenius Kabi se tiġi kkalkulata skont il-piż ta' ġismek.

Fl-adulti:

Busulfan Fresenius Kabi flimkien ma' cyclophosphamide:

- Id-doża rakkomandata ta' Busulfan Fresenius Kabi hi ta' 0.8 mg/kg
- Kull infużjoni se ddum sagħtejn
- Busulfan Fresenius Kabi se jingħata kull 6 sigħat matul erbat ijiem konsekuttivi qabel it-trapjant.

Busulfan Fresenius Kabi flimkien ma' ludarabine

- Id-doża rakkomandata ta' Busulfan Fresenius Kabi hi ta' 3.2 mg/kg
- Kull infużjoni se ddum 3 sigħat
- Busulfan Fresenius Kabi se jingħata darba kuljum matul 2 jew 3 ijiem konsekuttivi qabel it-trapjant.

Fi trabi li għandhom kemm twieldu, tfal u adolexxenti (minn 0 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' Busulfan Fresenius Kabi b'kombinazzjoni ma' cyclophosphamidei jew melphalan hi bbażata fuq il-piż ta' ġismek li tvarja bejn 0.8 u 1.2 mg/kg.

Mediċini qabel ma tibda tirċievi l-Busulfan Fresenius Kabi:

Qabel ma tibda tieħu l-Busulfan Fresenius Kabi int ser tingħata l-mediċini li ġejjin:

- mediċini antikonvulsivi biex jimpedixxu puplesiji (phenytoin jew benzodiazepines) u
- mediċini antemetiċi biex jimpedixxu r-ramettar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, Busulfan Fresenius Kabi tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji:

L-aktar effetti oħra serji tat-terapija busulfan jew tal-proċedura tat-trapjant għandhom mnejn jinkludu tnaqqis fil-għadd taċ-ċelluli tad-demem li jkunu qed jiċċirkulaw (l-effett intiż tal-mediċina biex jippreparak għall-infuzjoni tiegħek tat-trapjant), infezzjoni, mard tal-fwied inkluż l-imblokkar tal-vina tal-fwied, marda tat-trapjant kontra r-riċevitur (it-trapjant jattakka l-ġismek) u komplikazzjonijiet pulmonari. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok is-sintomi li ġejjin. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja il-għadd tiegħek tad-demem u l-enzimi tiegħek tal-fwied regolament biex josserva u jimmaniġġja dawn il-każi.

Effetti sekondarji oħra jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jista' jolqot iktar minn 1 f'10 persuni)

Demm: tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demem li jkunu qed jiċċirkulaw (homor u bojod) u pjastrini.

Infezzjonijiet. Sistema nervuża: insomnja, ansjetà, stordament, u dipressjoni. **Nutrimet:** nuqqas ta' aptit, tnaqqis fil-manjesju, kalċju, potassju, fosfat, albumina fid-demem, u żjieda taz-zokkor fid-demem. **Kardijaku:** żjieda fir- rata tal-qalb, żjieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, vażodilatatazzjoni (stat ta' kalibru oġhla fil-vini/arterji tad-demem) u każi fejn jagħqad id-demem.

Respiratorji: qtugħ ta' nifs, tnixxija mill- imnieher (rinite), mard tal-gerżuma, sogħla, sulluzzu, hrug ta' demm mill-imnieher, hsejjes annormali tan-nifs. **Gastrointestinali:** dardir, infjammazzjoni tal-mukoża tal-ħalq, rammettar, uġiġħ abdominali, dijarea, xedda, hrug ta' stonku, uġiġħ fit-toqba tas-sorm, likwidu fiż-żaqq. **Epatiku:** fwied imkabbar, suffeġra, l-implukkar ta' vina fil-fwied.

Ġilda: raxx, ħakk, jaqaghlek ix-xagħar. **Muskoli u għadam:** uġiġħ fid-dahar, fil-muskoli u fil-ġogi.

Renali: żjieda fit-tkeċċija tal-kreatinina, thossok skomdu meta tagħmel l-awrina, u tnaqqis fil-kwantità ta' awrina u demm fl-awrina. **Generali:** deni, uġiġħ ta' ras, debbolezza, tkexxix tal-bard, uġiġħ, reazzjoni allergika, oedema, uġiġħ ġenerali jew infjammazzjoni fis-sit fejn issir l-injazzjoni, uġiġħ fis-sider, infjammazzjoni tal-mukoża. **Investigazzjonijiet:** enzimi elevati tal-fwied u tnaqqis fil-piż

Komuni (jista' jolqot sa 1 f'10 persuna):

Sistema nervuża: konfużjoni, disturb fis-sistema nervuża. **Nutrimet:** sodjum baxx fid-demem

Kardijaku: tibdil u annormalitajiet fir-ritmu tal-qalb, żamma tal-fluwidu jew infjammazzjoni madwar il-qalb, tnaqqis fil-produzzjoni tal-qalb. **Respiratorji:** żjieda fir-ritmu tan-nifs, falliment respiratorju, emoraġġi alveolari, ażma, kollass ta' parti żgħira tal-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun. **Gastro-intestinali:** infjammazzjoni tal- mukoża tal-esofagu, paralizi tal-imsaren, rammettar tad-demem. **Ġilda:** Mard tal-kulur tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda **Renali:** żjieda fl-ammont ta' komponimenti ta' nitroġenu fid-demem, insuffiċjenza moderata renali, disturb renali.

Mhux komuni (jista' jolqot sa 1 f'100 persuna):

Sistema nervuża: delirjum, nervożità, alluċinazzjoni, aġitazzjoni, funzjoni annormali tal-moħħ, emoraġġija ċerebrali, u puplessija. **Kardijaku:** sadd tal-arterja femorali, taħbit ekstra tal-qalb, tnaqqis fir-rata tal-qalb, tqattir diffuż tal-fluwidu mill-kapillari (vini żgħar tad-demem)

Respiratorji: tnaqqis fl-ossigeno fid-demem **Gastrointestinali:** hrug ta' demm fl-istonku u/jew l-imsaren.

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tinhadem mid-dejta disponibbli)

Taħsir ta' funzjoni tal-glandoli sesswali.

Disturbi fil-lenti li jinkludu ċpar fil-lenti tal-għajnejn (katarretti), u vizjoni mċajpra (traqqiq fil-kornea) Sintomi ta' menopawża u infertilità fin-nisa

Axxess tal-moħħ, Infjammazzjoni tal-ġilda, infezzjoni ġeneralizzata.

Disturbi fil-fwied.

Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm.
Żieda tal-uric acid u tal-urea fid-demm.
Żvilupp mhux komplut tas-snien.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Busulfan Fresenius Kabi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Kunjetti mhux miftuħa:

Aħzen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Soluzzjoni dilwita:

Stabilita kimika u fiżika stabbilita wara d-dilwizzjoni ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose 5% jew klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) ġiet murija għal 8 sigħat (inkluż il-hin tal-infużjoni) wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi ta' $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ jew 12-il siegħa wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi bejn 2°C - 8°C segwiti bi hżin ta' tliet sigħat f'temperaturi ta' bejn $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (inkluż il-hin tal-infużjoni). Tagħmlux fil-friża.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Busulfan Fresenius Kabi

- Is-sustanza attiva hi busulfan. Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 6 mg busulfan (60 mg fil-kunjett). Wara dilwazzjoni: ml wiehed ta' soluzzjoni jkollu bejn wiehed u ieħor 0.5 mg ta' busulfan.
- Is-sustanzi l-oħra huma dimethylacetamide u macrogol 400.

Kif jidher Busulfan Fresenius Kabi u l-kontenut tal-pakkett

Busulfan Fresenius Kabi huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Meta jkun dilwit, Busulfan Fresenius Kabi ikun ċar, viskuż u mingħajr kulur.

Busulfan Fresenius Kabi jingħata f'kunjetti tal-ħġieg, b'kull kunjett li jkun fih 60 mg ta' busulfan. Kull kunjett għandu kmiem b'film tal-plastik li jista' jinxtorob.

Kull kunjett fih 10 ml ta' konċentrat.

Daqs tal-pakkett

1 f'pakkett li fih 8 kunjetti (8 kartuni ta' kunjett 1).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg
Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni
għat-Tqeghid fis-Suq

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja dwar
il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku

GWIDA TA' PREPARAZZJONI

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Busulfan

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti l-Busulfan Fresenius Kabi.

1. PREŻENTAZZJONI

Busulfan Fresenius Kabi huwa formut bħala soluzzjoni ċara, viskuża u bla kulur f'kunjetti ċari u bla kulur tal-ħġieġ ta' 10 ml (tip I). Busulfan Fresenius Kabi irid jiġi dilwit qabel ma jinghata.

2. RAKKOMANDEZZJONIJIET DWAR L-IMMANIĠĠJAR MINGHAJR PERIKLU

Il-proċeduri għall-immaniġġjar sew u r-rimi ta' prodotti mediċinali li jaġixxu kontra l-kanċer għandhom ikunu meqjusa.

Il-proċeduri kollha ta' trasferiment jirrikjedu osservanza stretta ta' tekniki asettivi, preferabbilment barnuża tas-sigurtà vertikali bi fluss laminari.

L-istess bħal fil-każ ta' taħlit ċitotossoku iehor, wiehed għandu joqgħod attent meta jkun qed jimmaniġġja u jipprepara s-soluzzjoni ta' busulfan:

- L-użu tal-ingwanti u ħwejjeg protettivi hu rakkomandat.
- Jekk il-konċentrat jew is-soluzzjoni dilwita ta' busulfan tmiss mal-ġilda jew il-mukoża, aħsilhom sewwa bl-ilma immedjatament.

Kalkulazzjoni tal-kwantità ta' Busulfan Fresenius Kabi li għandha tkun dilwita u tad-diluwent

Busulfan Fresenius Kabi għandu jiġi dilwit qabel ma jintuża jew b'soluzzjoni tal-klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows ta' 5% għall-injezzjoni. Il-kwantità ta' diluwent irid ikun 10 darbiet il-volum tal-Busulfan Fresenius Kabi u wiehed irid jara li l-konċentrazzjoni finali tal-busulfan tibqa' madwar 0.5 mg/ml.

L-ammont ta' Busulfan Fresenius Kabi u d-diluwent li ser jinghata għandu jkun ikkalkulat kif ġej: għal pazjent li għandu piż tal-ġisem Y kg:

- Kwantità ta' Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml ta' Busulfan Fresenius Kabi li għandu jkun dilwit}$$

Y: piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg

D: id-doża ta' busulfan (ara SPC sezzjoni 4.2)

- Kwantità ta' diluwent:

$$(A \text{ ml ta' Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml tad-diluwent}$$

Biex tipprepara s-soluzzjoni finali għall-infuzjoni, žid (A) ml ta' Busulfan Fresenius Kabi ma' (B) ml tad-diluwent (soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew is-soluzzjoni tal-glukows għall-injezzjoni ta' 5%)

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Busulfan Fresenius Kabi għandu jithejja minn professjonist fil-qasam tas-saħħa bl-użu ta' tekniċi sterili għat- trasferiment

- Uża siringa polikarbonata iffittjata b'labra:
- il-volum ikkalkulat tal-Busulfan Fresenius Kabi għandu jitneħħa mill-kunjett.
- is-sustanza tas-siringa għandu jiġi żvojtat f'borża li tintuża għal ġol-vini (jew siringa) li diġà fiha l-ammont ikkalkulat tad-dilwent magħżul. Il-Busulfan Fresenius Kabi għandu dejjem jiżdied mad-dilwent, mhux id-dilwent ma' Busulfan Fresenius Kabi. Il-Busulfan Fresenius Kabi m'għandux jitpogġa go borża li tintuża għal ġol-vini li ma fihix soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' glukows ta' 5% għall-injezzjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tithallat sewwa billi taqleb ta' taht fuq diversi drabi. Wara d-dilwazzjoni, 1 ml tas-soluzzjoni għall-infużjoni ikun fih 0.5 mg ta' busulfan.
- Busulfan Fresenius Kabi dilwit huwa soluzzjoni ċara bla kulur.

Istruzzjonijiet għall-użu

Qabel u wara kull infużjoni, ifflaxxa il-linja tal-kateter li suppost jinżamm fil-pazjent għal żmien twil b'madwar 5 ml ta' soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows (5%) għall-injezzjoni.

Il-medicina li tibqa' fit-tubi tal-amministrazzjoni m'għandiex tiġi fflaxxjata fit-tubi ta' amministrazzjoni peress li infużjoni rapida ta' busulfan ma gietx ittestjata u mhux irrakkomandat.

Id-doża kollha preskritta tal-busulfan għandha tingħata fuq firxa ta' sagħtejn jew tliet sigħat skont il-kors kondizzjonarju.

Volumi żgħar għandhom mnejn jingħataw fuq firxa ta' 2 sigħat permezz tal-użu ta' siringi tal-elettriku. F'dan il-każ infużjoni issettjata bi spazju minimali pprajmjat għandha tintuża (i.e. 0.3-0.6 ml), ippramjat b'soluzzjoni tal-prodott medicinali qabel il-bidu tal-infużjoni attwali ta' busulfan u mbagħad tkun ifflaxxjata b'soluzzjoni tal-klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows (5%) għall-injezzjoni.

Busulfan m'għandux jiġi infużat konkomitament ma' taħlit likwidi ieħor minn ġol- vini. Is-Minhabba l-inkompatibbiltà, tuża l-ebda komponent ta' infużjoni li fih il-polycarbonate flimkien ma' busulfan.

Użahom darba waħda biss. Soluzzjoni ċara biss għandha tintuża mingħajr fdal.

Kondizzjonijiet għal

ħażna Kunjetti mhux

miftuħa: Aħżen fi

frigg (2°C – 8°C).

Soluzzjoni dilwita:

Stabbiltà kimika u fiżika wara d-dilwizzjoni f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukosju 5% jew klorid tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) giet murija għal 8 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi ta' 25 °C ± 2 °C jew 12-il siegħa wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi bejn 2 °C - 8 °C segwiti bi ħżin ta' 3 sigħat f'temperaturi ta' bejn 25 °C ± 2 °C (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

Mil-lat mikrobijoloġiku, għajr meta, il-prodott għandu jintuża minnufih wara d-dilwazzjoni.

Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u ġeneralment m'għandhomx ikunu itwal mill-kondizzjonijiet imsemmija hawn fuq meta d-dilwazzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet ikkontrollati u asettici vvalidati

M'għandekx tiffriża s-soluzzjoni dilwita

3. PROCĊEDURI GħAR-RIMI KIF SUPPOST

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali dwar prodotti mediċinali ċitotossici.