

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat conține busulfan 6 mg (60 mg în 10 ml).

După diluare: 1 ml soluție conține busulfan 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție vâscoasă, limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Busulfanul, urmat de ciclofosamidă (BuCy2), este indicat ca tratament pregătitor înainte de transplantul convențional de celule precursoră hematopoietice (TCPH) la pacienți adulți, atunci când asocierea este considerată a fi cea mai bună opțiune terapeutică disponibilă.

Busulfanul, administrat după fludarabină (FB), este indicat ca tratament pregătitor înaintea transplantului de celule precursoră hematopoietice (TCPH) la pacienți adulți care au indicație de schemă de tratament pregătitor de intensitate redusă (PIR).

Busulfanul, urmat de ciclofosamidă (BuCy4) sau melfalan (BuMel), este indicat ca tratament pregătitor înainte de transplantul convențional de celule precursoră hematopoietice la copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea busulfanului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pregătitor înainte de transplantul de celule precursoră hematopoietice.

Busulfanul se administrează înainte de transplantul de celule precursoră hematopoietice (TCPH).

Doze

Busulfan în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

La adulți

Doza și regimul de administrare recomandate sunt:

- busulfan 0,8 mg/kg de greutate corporală (GC), sub formă de perfuzie cu durata de două ore, la interval de 6 ore, timp de 4 zile consecutive, 16 doze în total,
- urmat de ciclofosamidă 60 mg/kg și zi, pe o perioadă de 2 zile, tratament inițiat după cel puțin 24 de ore de la a 16-a doză de busulfan (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți (între 0 și 17 ani)

Doza recomandată de busulfan este după cum urmează:

<u>Greutatea corporală reală (kg)</u>	<u>Doza de busulfan (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 până la < 16	1,2
între 16 și 23	1,1
> 23 până la 34	0,95
> 34	0,8

urmată de:

- 4 cicluri de ciclofosfamidă 50 mg/kg de greutate corporală (GC) (BuCy4) sau
 - o singură administrare de melfalan 140 mg/m² (BuMel),
- tratament inițiat după cel puțin 24 de ore de la a 16-a doză de busulfan (vezi pct. 4.5).

Busulfanul se administrează sub formă de perfuzie cu durata de două ore, la fiecare 6 ore, timp de 4 zile consecutive, în total 16 doze, înainte de administrarea ciclofosfamidei sau melfalanului și înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice (TCPH).

Pacienți vârstnici

Pacienții cu vârsta peste 50 de ani (n=23) au fost tratați cu succes cu busulfan fără ajustarea dozei. Cu toate acestea, datele disponibile privind folosirea în siguranță a busulfanului la pacienți cu vârsta peste 60 de ani sunt limitate. La persoanele vârstnice trebuie folosită aceeași doză (vezi pct. 5.2) ca și pentru adulți (cu vârsta < 50 ani).

Busulfan în asociere cu fludarabină (FB)

La adulți

Doza recomandată și schema de administrare sunt:

- fludarabină administrată în perfuzie unică zilnică, cu durata de o oră, în doză de 30 mg/m² timp de 5 zile consecutive sau 40 mg/m² timp de 4 zile consecutive;
- busulfan va fi administrat în doză de 3,2 mg/kg în perfuzie unică zilnică cu durata de trei ore, imediat după administrarea fludarabinei, pentru 2 sau 3 zile consecutive.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani)

Siguranța și eficacitatea FB la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Pacienți vârstnici

Administrarea schemei de tratament cu FB nu a fost investigată în mod special la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, peste 500 de pacienți cu vârsta de 55 de ani și peste au fost raportați în cadrul unor publicații cu scheme de tratament pregătitor cu FB, obținându-se rezultate cu o eficacitate similară cu a pacienților mai tineri. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Pacienți obezi

La adulți

La pacienții obezi, trebuie luată în considerare o dozare bazată pe greutatea corporală ideală ajustată (GCIA).

Greutatea corporală ideală (GCI) se calculează după cum urmează:

GCI bărbați (kg) = 50 + 0,91 x (înălțime în cm-152);

GCI femei (kg) = 45 + 0,91 x (înălțime în cm-152).

Greutatea corporală ideală ajustată (GCIA) se calculează după cum urmează:

GCIA = GCI + 0,25 x (greutatea corporală reală - GCI).

La copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat copiilor și adolescenților obezi, cu indice de masă corporală (kg)/(m)² > 30 kg/m², până când vor fi disponibile date suplimentare.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Cu toate acestea, deoarece busulfanul este excretat moderat în urină, nu se recomandă modificarea dozei la acești pacienți. Totuși, se recomandă prudență (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Busulfanul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Se recomandă prudență, în special la pacienții cu insuficiență hepatică severă. (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Busulfanul se administrează pe cale intravenoasă.

Măsurile de precauție necesare înainte de a manipula sau administra medicamentul

Acest medicament trebuie diluat înainte de administrare. Trebuie să se obțină o concentrație finală de aproximativ 0,5 mg/ml busulfan. Busulfanul trebuie administrat în perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central.

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Busulfanul nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă, în *bolus* sau într-o venă periferică.

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze în prealabil medicamente anticonvulsivante, pentru a preveni crizele convulsive raportate ca urmare a folosirii unor doze mari de busulfan.

Se recomandă administrarea de anticonvulsivante cu 12 ore înainte de începerea tratamentului cu busulfan și până la 24 de ore după ultima doză de busulfan.

În cadrul studiilor efectuate la adulți și copii și adolescenți, pacienților li s-au administrat fenitoină sau benzodiazepine, ca tratament profilactic al crizelor convulsive (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Antiemeticele trebuie administrate înainte de prima doză de busulfan și continuate pe toată durata administrării acestuia, urmând o schemă de tratament fixă, în conformitate cu practicile locale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu busulfan în doza și după schema de tratament recomandate, are drept consecință apariția mielosupresiei grave la toți pacienții. Pot apărea forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau oricare combinație a acestora. Hemograma completă, incluzând formula leucocitară și numărul de trombocite, trebuie monitorizate pe toată durata tratamentului și până la obținerea remisiunii.

Trebuie avută în vedere folosirea profilactică sau empirică a tratamentului antiinfecțios (antibacterian, antifungic, antiviral) pentru a preveni și aborda terapeutic infecțiile în perioada neutropenică.

Suplimentarea cu hematii și plachete sanguine, precum și utilizarea factorilor de creștere, ca de exemplu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), trebuie utilizate conform recomandărilor medicale.

La adulți, a fost atinsă o valoare a numărului absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$, la 100% dintre pacienți, după o perioadă cu o valoare mediană de 4 zile după transplant, iar revenirea la valori normale a avut loc după o perioadă cu valoarea mediană de 10 zile și 13 zile după un transplant autolog, respectiv, alogen (valoarea mediană a perioadei de neutropenie a fost de 6, respectiv, 9 zile).

Trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ sau care necesită transfuzie de plachete) a apărut după o perioadă cu o valoare mediană de 5-6 zile, la 98% dintre pacienți. Anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) a apărut la 69%

dintre pacienți.

La copii și adolescenți, a fost atinsă o valoare a numărului absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$, la 100% dintre pacienți, după o perioadă cu o valoare mediană de 3 zile după transplant și a durat 5 zile la pacienții cu transplant autolog și 18,5 zile la cei cu transplant alogen. La copii, trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ sau care necesită transfuzie de plachete) a apărut la 100% dintre pacienți. Anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) a apărut la 100% dintre pacienți.

La copii cu greutatea < 9 kg, poate fi justificată de la caz la caz monitorizarea terapeutică a medicamentului, în special la copiii cu vârstă extrem de mică și nou-născuți (vezi pct. 5.2).

Celulele pacienților cu anemie Fanconi prezintă hipersensibilitate la agenți alchilanți. Experiența clinică privind folosirea busulfanului ca și componentă a regimului pregătitor înainte de TCPH la copii cu anemie Fanconi este limitată. Prin urmare, busulfanul trebuie folosit cu precauție la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Busulfanul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Întrucât busulfanul este metabolizat în principal la nivelul ficatului, este necesară prudență atunci când acesta este utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă ca, atunci când acești pacienți urmează tratamentul, să se monitorizeze regulat transaminazele serice, fosfataza alcalină și bilirubina, timp de 28 de zile după transplant, pentru a detecta precoce semnele de hepatotoxicitate.

Boala hepatică veno-ocluzivă este o complicație majoră ce poate apărea în timpul tratamentului cu busulfan. Pacienții care au efectuat în prealabil radioterapie, corespunzător a trei sau mai multe cicluri de chimioterapie, sau un transplant de celule precursorare, pot prezenta un risc crescut (vezi pct. 4.8).

Este necesară precauție în cazul utilizării paracetamolului înainte de (mai puțin de 72 de ore) sau simultan cu administrarea de busulfan, din cauza unei posibile scăderi a metabolizării busulfanului (vezi pct. 4.5).

Potrivit datelor obținute în urma studiilor clinice, niciun pacient tratat nu a prezentat tamponadă cardiacă sau alte toxicități cardiace specifice, legate de administrarea de busulfan. Cu toate acestea, funcția cardiacă a pacienților tratați cu busulfan trebuie monitorizată regulat (vezi pct. 4.8).

Apariția sindromului de detresă respiratorie acută, urmat de insuficiență respiratorie asociată cu fibroză pulmonară interstițială, a fost raportată în cadrul studiilor clinice cu busulfan, la un pacient care a decedat, deși nu a fost clar identificată etiologia. În plus, este posibil ca busulfanul să producă toxicitate pulmonară, care poate fi cumulată cu efectele produse de alte medicamente citotoxice. De aceea, la pacienții cu antecedente de iradiere mediastinală sau pulmonară, trebuie acordată atenție acestui efect la nivel pulmonar (vezi pct. 4.8).

Trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcției renale în timpul tratamentului cu busulfan (vezi pct. 4.8).

La tratamentul cu doze mari de busulfan s-a semnalat apariția convulsiilor. Se impune precauție deosebită la administrarea dozei recomandate de busulfan la pacienții cu convulsii în antecedente. Pacienților trebuie să li se administreze profilactic tratament anticonvulsivant adecvat. În studiile clinice efectuate la adulți și copii, informațiile referitoare la busulfan au fost obținute în condițiile administrării concomitente de fenitoină sau benzodiazepine pentru profilaxia crizelor convulsive. Efectul acestor medicamente anticonvulsivante asupra profilului farmacocinetic al busulfanului a fost investigat în cadrul unui studiu de fază II (vezi pct. 4.5).

Trebuie să se explice pacientului riscul crescut de apariție a unei a doua afecțiuni maligne. Pe baza datelor obținute la om, busulfanul a fost clasificat ca și carcinogen uman de către Agenția Internațională pentru Cercetare în domeniul Cancerului (AIIC). Organizația Mondială a Sănătății a

concluzionat că există o relație cauzală între expunerea la busulfan și cancer. La pacienții cu leucemie, tratați cu busulfan, a apărut o multitudine de anomalii citologice și la unii dintre aceștia s-au dezvoltat carcinoame. Busulfanul se consideră a fi leucemogen.

Fertilitate

Busulfanul poate afecta fertilitatea. Prin urmare, bărbații tratați cu busulfan sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și până la 6 luni după încheierea acestuia și să solicite consiliere privind crio-conservarea spermei înainte de tratament, din cauza posibilității apariției unei infertilități ireversibile datorate terapiei cu busulfan. La pacientele în pre-menopauză apar frecvent supresie ovariană și amenoree însoțită de simptome de menopauză. Tratamentul cu busulfan la o persoană de sex feminin aflată în perioada dinaintea adolescenței, a împiedicat instalarea pubertății din cauza insuficienței ovariene. La pacienții de sex masculin au apărut impotență, sterilitate, azoospermie și atrofie testiculară. Solventul dimetilacetamidă (DMA) poate afecta, de asemenea, fertilitatea. DMA scade fertilitatea la rozătoarele de sex masculin și feminin (vezi pct. 4.6 și 5.3).

După transplantul de celule hematopoietice (TCH), au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică, inclusiv cazuri letale, în cazul utilizării schemelor terapeutice pregătitoare cu doze mari, în care busulfanul a fost administrat în asociere cu un alt tratament pregătitor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic specific pentru evaluarea interacțiunii medicamentoase dintre busulfan administrat intravenos și itraconazol sau metronidazol. Potrivit studiilor clinice publicate, administrarea itraconazolului la pacienți adulți tratați cu doze mari de busulfan, poate duce la scăderea clearance-ului busulfanului. De asemenea, au fost publicate rapoarte de caz privind concentrațiile plasmatiche crescute de busulfan după administrarea concomitentă cu metronidazol. Pacienții tratați concomitent cu busulfan și itraconazol sau metronidazol vor fi monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor de toxicitate la busulfan.

În cazul administrării concomitente de busulfan cu fluconazol (un antifungic), nu s-a observat nicio interacțiune.

La adulți, studiile clinice publicate arată că ketobemidona (analgezic) poate fi asociată cu concentrații plasmatiche mari de busulfan. Prin urmare, se recomandă prudență deosebită la asocierea acestor două medicamente.

La adulți, în cazul regimului BuCy2, s-a raportat că intervalul de timp dintre ultima administrare orală de busulfan și prima administrare de ciclofosfamidă poate influența apariția toxicităților. S-a observat o incidență redusă a bolii veno-ocluzive hepatice (BVOH) și a altor toxicități legate de tratament, la pacienții la care intervalul de timp dintre ultima doză de busulfan administrată oral și prima doză de ciclofosfamidă este > 24 ore.

Nu există o cale comună de metabolism între busulfan și fludarabină.

La adulți, pentru schema de tratament cu FB, studiile publicate nu au raportat nicio interacțiune reciprocă intermedicamentoasă între busulfan și fludarabină administrate intravenos.

La copii și adolescenți, pentru regimul BuMel s-a raportat faptul că administrarea de melfalan la mai puțin de 24 de ore după ultima administrare orală de busulfan poate influența apariția toxicităților.

A fost observată creșterea expunerii la busulfan în cazul administrării concomitente de busulfan și deferasirox. Mecanismul acestei interacțiuni nu este pe deplin elucidat. Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmatiche ale busulfanului și, dacă este necesar, ajustarea dozei de busulfan la pacienții care sunt sau au fost tratați recent cu deferasirox.

Pentru paracetamol s-a descris efectul de scădere a valorii concentrației glutatationului în sânge și țesuturi, ca urmare, putând scădea clearance-ul busulfanului când este utilizat în asociere cu acesta (vezi pct. 4.4).

Fenitoina sau benzodiazepinele au fost administrate pentru profilaxia convulsiilor la pacienții incluși în studiile clinice în care s-a administrat busulfan intravenos (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a raportat că administrarea sistemică, concomitentă, de fenitoină pacienților cărora li s-au administrat doze mari de busulfan pe cale orală a dus la creșterea clearance-ului busulfanului, datorită inducției glutation- S-transferazei; cu toate acestea, nu s-a semnalat nicio interacțiune atunci când, în tratamentul cu doze mari de busulfan, s-au utilizat benzodiazepine, cum sunt diazepam, clonazepam sau lorazepam, pentru prevenirea convulsiilor.

Nu există dovezi privind efectul de inducție al fenitoinii în informațiile referitoare la busulfan.

S-a efectuat un studiu clinic de fază II pentru a evalua influența tratamentului profilactic al crizelor convulsive asupra profilului farmacocinetic al busulfanului administrat intravenos. În acest studiu, 24 de pacienți adulți au primit clonazepam (0,025-0,03 mg/kg și zi în perfuzie intravenoasă continuă) ca tratament anticonvulsivant, iar datele de farmacocinetică ale acestor pacienți au fost comparate cu datele pacienților tratați cu fenitoină, colectate anterior. Analiza datelor prin intermediul unei metode farmacocinetice a populației nu a indicat nicio diferență la nivelul clearance-ului busulfanului administrat intravenos împreună cu fenitoină sau clonazepam și, astfel, s-au obținut expuneri plasmatiche similare la busulfan, indiferent de tipul de profilaxie a crizelor convulsive.

Nu s-a observat nicio interacțiune, atunci când busulfanul a fost administrat în asociere cu antiemetice 5-HT₃, cum sunt ondansetron sau granisetron.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertile

Femeile aflate la vârsta fertile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 6 luni după tratament.

Sarcina

TCPH este contraindicat la femeile gravide; de aceea, busulfanul este contraindicat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (efecte letale embrion-fetale și malformații) (vezi pct. 5.3).

Datele provenite din utilizarea busulfanului sau a DMA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Au fost raportate câteva cazuri de anomalii congenitale la doze mici de busulfan administrat oral, care nu pot fi atribuite neapărat substanței active, iar expunerea în trimestrul al treilea poate fi asociată cu afectarea creșterii intrauterine.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă busulfanul și DMA se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului carcinogen evidențiat la om și animale în timpul studiilor cu busulfan, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu busulfan.

Fertilitatea

Busulfanul și DMA pot afecta fertilitatea atât la bărbați, cât și la femei. Prin urmare, este recomandată evitarea procreării în timpul tratamentului și pe parcursul unei perioade de până la 6 luni după întreruperea acestuia și solicitarea de consultanță referitoare la crioconservarea spermei înainte de tratament, datorită riscului de infertilitate ireversibilă (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Busulfan în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

La adulți

Informațiile privind evenimentele adverse provin din două studii clinice (n=103) cu busulfan.

Toxicitățile severe implicând sistemele hematologic, hepatic și respirator au fost considerate ca fiind consecințe anticipate ale regimului pregătitor și ale transplantului. Acestea includ infecții și boala greață contra gazdă (BGCG) care, deși nu au fost legate direct una de alta, au constituit cauzele principale de morbiditate și mortalitate, în special la TCPH alogen.

Tulburări hematologice și limfatice

Mielosupresia și imunosupresia au fost efectele terapeutice așteptate ale tratamentului pregătitor. Prin urmare, toți pacienții au prezentat citopenie marcată: leucopenie 96%, trombocitopenie 94% și anemie 88%. Valoarea mediană a duratei de timp până la apariția neutropeniei a fost de 4 zile, atât la pacienții cu transplant autolog, cât și la cei cu transplant alogen. Valoarea mediană a duratei neutropeniei a fost de 6 zile la pacienți cu transplant autolog și de 9 zile la cei cu transplant alogen.

Tulburări ale sistemului imunitar

Datele privind incidența formei acute a bolii greață contra gazdă (a-BGCG) au fost obținute în cadrul studiului OMC-BUS-4 (transplant alogen)(n=61). În total, 11 pacienți (18%) au prezentat a-BGCG. Incidența a-BGCG de grad I-II a fost de 13% (8/61), în timp ce incidența bolii de grad III- IV a fost de 5% (3/61). Forma gravă acută a BGCG s-a înregistrat la 3 pacienți. Forma cronică a BGCG (c-BGCG) a fost raportată numai în cazul în care a fost gravă sau a reprezentat cauză de deces și a fost raportată ca și cauză de deces a 3 pacienți.

Infecții și infestării

39% dintre pacienți (40/103) au prezentat unul sau mai multe episoade de infecție, dintre care 83% (33/40) au fost clasificate drept ușoare sau moderate. Pneumonia a fost letală la 1% (1/103) și a pus viața în pericol la 3% dintre pacienți. Alte infecții au fost considerate severe la 3% dintre pacienți. S-a raportat febră la 87% dintre pacienți, aceasta fiind clasificată drept ușoară/moderată la 84% și severă la 3%. 47% dintre pacienți au prezentat frisoane, care au fost ușoare/moderate la 46% și severe la 1%.

Tulburări hepatobiliare

15% dintre evenimentele adverse grave au implicat hepatotoxicitate. BVOH este o complicație potențială recunoscută a terapiei post-transplant. Șase din 103 pacienți (6%) au prezentat BVOH. BVOH a apărut la: 8,2% (5/61) dintre pacienții cu transplant alogen (letală la 2 pacienți) și 2,5% (1/42) dintre pacienții cu transplant autolog. S-au observat, de asemenea, valori crescute ale bilirubinei (n=3) și ale AST (n=1). Doi dintre cei patru pacienți de mai sus, prezentând hepatotoxicitate serică gravă, s-au numărat printre pacienții diagnosticați cu BVOH.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale :

În cadrul studiilor clinice cu busulfan, un pacient a prezentat un caz letal de detresă respiratorie acută, urmată de insuficiență respiratorie asociată cu fibroză interstițială pulmonară.

Copii și adolescenți

Informațiile privind evenimentele adverse provin din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți (n=55). Toxicitățile grave care implică ficatul și aparatul respirator au fost considerate consecințe anticipate ale tratamentului pregătitor și ale transplantului.

Tulburări ale sistemului imunitar

Datele privind incidența formei acute a bolii greață contra gazdă (a-BGCG) au fost obținute de la pacienții cu transplant alogen (n=28). Un număr total de 14 pacienți (50%) a prezentat a-BGCG. Incidența a-BGCG de gradul I-II a fost de 46,4% (13/28), în timp ce incidența bolii de gradul III-IV a fost de 3,6% (1/28). BGCG cronică a fost raportată doar dacă a fost cauza decesului: un pacient a decedat la 13 luni după transplant.

Infecții și infestări

La 89% dintre pacienți (49/55) au apărut infecții (neutropenie febrilă documentată și nedocumentată). La 76% dintre pacienți s-a înregistrat febră cu intensitate ușoară/moderată.

Tulburări hepatobiliare

La 24% dintre pacienți s-a semnalat creșterea valorii serice a transaminazelor (gradul 3).

La 15% (4/27) dintre transplanturile autologe și la 7% (2/28) dintre cele alogene s-a raportat boală veno-ocluzivă hepatică (BVOH). BVOH observate nu au fost nici letale, nici severe și au fost rezolvate în toate cazurile.

Busulfan în asociere cu fludarabină (FB)

La adulți

Profilul de siguranță al busulfanului în asociere cu fludarabina (FB) a fost examinat printr-o analiză a reacțiilor adverse raportate în datele publicate în studiile clinice cu schema de tratament PIR. În aceste studii, la un număr de 1574 pacienți s-a administrat FB ca schemă de tratament pregătitor de intensitate redusă (PIR) înaintea transplantului de celule precursorare hematopoietice.

Efectele terapeutice dorite în aceste scheme de tratament pregătitoare au fost mielosupresia și imunosupresia, așadar acestea nu au fost considerate reacții adverse.

Infecții și infestări

Apariția episoadelor infecțioase sau reactivarea agenților infecțioși oportuniști reflectă în principal starea imună a pacientului la care se administrează o schemă de tratament pregătitor.

Cele mai frecvente reacții adverse infecțioase au fost reactivarea Citomegalovirusului (CMV) [între 30,7% și 80,0%], reactivarea virusului Epstein-Barr (EBV) [între 2,3% și 61%], infecții bacteriene [între 32,0% și 38,9%] și infecții virale [între 1,3% și 17,2%].

Tulburări gastro-intestinale

Cea mai mare frecvență a grețurilor și vărsăturilor a fost de 59,1% și cea mai mare frecvență a stomatitei a fost de 11%.

Tulburări renale și ale căilor urinare

S-a sugerat faptul că schemele de tratament pregătitor cu fludarabină au fost asociate cu o incidență mai mare a infecțiilor oportuniste după transplant, din cauza efectului imunosupresor al fludarabinei. Cistitele hemoragice tardive, apărute la 2 săptămâni post-transplant, sunt mai curând legate de infecțiile/reactivările virale. Cistita hemoragică, inclusiv cistita hemoragică indusă prin infecții virale, a fost raportată cu o frecvență cuprinsă între 16% și 18,1%.

Tulburări hepatobiliare

BVOH a fost raportată cu o frecvență cuprinsă între 3,9% și 15,4%.

Mortalitatea asociată cu tratamentul/mortalitatea fără recădere (MAT/MFR) raportate până în ziua +100 post-transplant au fost, de asemenea, examinate printr-o analiză a datelor publicate în studiile clinice. Aici au fost incluse decesele ce pot fi atribuite reacțiilor adverse secundare după TCPH și care nu au legătură cu recăderea/progresia afecțiunilor hematologice maligne de fond.

Cele mai frecvente cauze ale MAT/MFR raportate au fost infecțiile/sepsisul, BGCG, afecțiunile pulmonare și insuficiența de organ.

Liste ale reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența a fost definită ca: foarte frecventă ($\geq 1/10$), frecventă ($\geq 1/100, < 1/10$), mai puțin frecventă ($\geq 1/1000, < 1/100$) sau necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse raportate în studiile după punerea pe piață au fost introduse în tabel la incidența „necunoscută”.

Busulfan în asociere cu ciclofosfamidă sau melfalan

Reacțiile adverse raportate atât la pacienții adulți, cât și la pacienții copii și adolescenți ca fiind mai mult decât cazuri izolate sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Rinită Faringită			
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice			
Tulburări endocrine				Hipogonadism**
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie Hipocalcemie Hipopotasemie Hipomagneziemie Hipofosfatemie	Hiponatremie		
Tulburări psihice	Anxietate Depresie Insomnie	Confuzie	Delir Nervozitate Halucinații Agitație	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală		Convulsii Encefalopatie Hemoragie cerebrală	
Tulburări oculare				Cataractă Subțiere a corneei Afecțiuni ale cristalinului***
Tulburări cardiace	Tahicardie	Aritmie Fibrilație atrială Cardiomegalie Epanșament pericardic Pericardită	Extrasistole ventriculare Bradycardie	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Tromboză Vasodilatație		Tromboză a arterei femurale Sindrom exsudativ capilar	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Epistaxis Tuse Sughiț	Hiperventilație Insuficiență respiratorie Hemoragii alveolare Astm Atelectazie Epanșament pleural	Hipoxie	Fibroză pulmonară interstițială**
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Diaree Durere abdominală Greață Vărsături Dispepsie	Hematemeză Ileus Esofagită	Hemoragie gastro-intestinală	Hipoplazie a dinților**

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Ascită Constipație Disconfort anal			
Tulburări hepatobiliare	Hepatomegalie Icter	Boală veno-ocluzivă hepatică*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Prurit Alopecie	Descuamare tegumentară Eritem Tulburări de pigmentare		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie Dorsalgie Artralgie			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie Oligurie	Hematurie Insuficiență renală moderată		
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui				Menopauză precoce Insuficiență ovariană**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie Frisoane Febră Dureri toracice Edeme Edeme generalizate Durere Durere sau inflamație la locul injectării Mucozită			
Investigații diagnostice	Valori crescute ale transaminazelor Valori crescute ale bilirubinei Valori crescute ale GGT Valori crescute ale fosfatazei alcaline Creștere în greutate Zgomote respiratorii anormale Valori crescute ale creatininei	Creșterea concentrației azotului ureic sanguin Scăderea fracției de ejecție		

*boala veno-ocluzivă hepatică este mai frecventă la copii și adolescenți.

** raportată din experiența după punerea pe piață a busulfanului administrat intravenos

*** raportată din experiența după punerea pe piață a busulfanului administrat oral

Busulfan în asociere cu fludarabină (FB)

Incidența fiecărei reacții adverse prezentate în tabelul de mai jos a fost definită în conformitate cu cea mai mare incidență observată în studiile clinice publicate cu schema de tratament PIR, în care populația tratată cu FB a fost clar identificată, indiferent de schemele de administrare ale busulfanului și obiective. Reacțiile adverse raportate mai frecvent decât la un caz izolat sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută*
Infecții și infestări	Infecții virale Reactivare a CMV Reactivare a EBV Infecții bacteriene	Infecții fungice invazive Infecții pulmonare	Abces cerebral Celulită Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice			Neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoalbuminemie Tulburări electrolitice Hiperglicemie		Anorexie
Tulburări psihice			Agitație Stare confuză Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Tulburări ale sistemului nervos (neclasificate în altă parte)	Hemoragie cerebrală Encefalopatie
Tulburări cardiace			Fibrilație atrială
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoragie pulmonară	Insuficiență respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Diaree Stomatită		Hemoragie gastro-intestinală Hipoplazie a dinților*
Tulburări hepatobiliare	Boală veno-ocluzivă hepatică		Icter Afecțiuni hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită hemoragică**	Tulburări renale	Oligurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mucozită		Astenie Edem Durere
Investigații diagnostice	Valori crescute ale transaminazelor Valori crescute ale bilirubinei Valori crescute ale fosfatazei alcaline	Valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale lactat dehidrogenazei serice Valori crescute ale acidului uric seric Valori crescute ale ureei serice Valori crescute ale GGT Greutate crescută

* raportată din experiența de după punerea pe piață

** include cistita hemoragică indusă de infecțiile virale

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Principalul efect toxic este reprezentat de mieloablație marcată și de pancitopenie, dar pot fi afectate și sistemul nervos central, ficatul, plămânii și tractul gastro-intestinal.

Nu se cunoaște un alt antidot al busulfanului, în afară de transplantul de celule precursoră hematopoietice. În absența transplantului de celule precursoră hematopoietice, doza recomandată de busulfan ar constitui o supradoză de busulfan. Statusul hematologic trebuie atent monitorizat și este necesară instituirea unor măsuri de susținere ferme, conform recomandărilor medicale.

Există două raportări potrivit cărora busulfanul este dializabil, prin urmare, în cazul unui supradozaj, trebuie avută în vedere dializa. Deoarece busulfanul se metabolizează prin conjugare cu glutatoniul, poate fi avută în vedere administrarea de glutatoni.

Trebuie avută în vedere că supradozajul cu busulfan duce și la creșterea expunerii la DMA. La om, principalele efecte toxice au fost hepatotoxicitate și efecte asupra sistemului nervos central (SNC). Modificările SNC preced oricare dintre reacțiile adverse mai severe. Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru supradozajul cu DMA. În caz de supradozaj, abordarea terapeutică include măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, agenți alchilanți, alchil-sulfone, Cod ATC: L01AB01

Mecanism de acțiune

Busulfanul este un medicament citotoxic cu potență mare și un agent alchilant bifuncțional. În mediu apos, eliberarea grupelor funcționale metansulfonat produce ioni de carboniu care pot alchila ADN-ul, fiind considerată un mecanism biologic important pentru efectul său citotoxic.

Siguranța și eficacitatea clinică

Busulfan în asociere cu ciclofosfamidă

La adulți

Informațiile privind siguranța și eficacitatea busulfanului în asociere cu ciclofosfamidă în regimul BuCy2, înainte de TCPH convențional alogen și/sau autolog, provin din două studii clinice (OMC-BUS-4 și OMC-BUS-3).

Au fost efectuate două studii prospective, cu un singur braț, deschise, necontrolate, de fază II, la pacienți cu boli hematologice, dintre care majoritatea prezentau forme avansate de boală.

Bolile incluse au fost leucemia acută trecută de prima remisiune, la prima sau următoarea recădere, la prima remisiune (risc crescut) sau insuficiența inducției; leucemia cronică mielogenă în fază cronică sau avansată; boală Hodgkin primar refractară sau recădere rezistentă la tratament sau limfom non-Hodgkin și sindrom mielodisplazic.

Pacienții au primit doze de 0,8 mg/kg busulfan administrate sub formă de perfuzie, la intervale de 6 ore, în total 16 doze, urmate de ciclofosfamidă în doze de 60 mg/kg o dată pe zi, timp de două zile (regim BuCy2).

Parametrii principali de eficacitate în aceste studii au fost mieloablația, acceptarea grefei, recăderea și supraviețuirea.

În ambele studii, toți pacienții au primit o schemă de tratament de 16/16 doze de busulfan. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse legate de busulfan.

Toți pacienții au prezentat mielosupresie marcată. Valoarea absolută a numărului neutrofilelor (ANC) a crescut la peste $0,5 \times 10^9/l$ în decurs de 13 zile (cu variații între 9-29 zile) la pacienții cu transplant alogen (OMC-BUS 4) și în decurs de 10 zile (cu variații între 8-19 zile) la pacienții cu transplant autolog (OMC-BUS 3). La toți pacienții care au putut fi evaluați, grea a fost acceptată. Nu s-au raportat rejeț primar sau secundar de grea. Mortalitatea generală și mortalitatea fără recădere la peste 100 de zile post-transplant a fost 13% (8/61), respectiv 10% (6/61) la pacienții cu transplant alogen. În aceeași perioadă nu s-a înregistrat niciun deces la pacienții cu transplant autolog.

Copii și adolescenți

Informațiile privind siguranța și eficacitatea busulfanului în asociere cu ciclofosfamidă în regimul BuCy4 sau cu melfalan în regimul BuMel, înainte de TCPH convențional alogen și/sau autolog, provine din studiul clinic F60002 IN 101 G0.

Pacienților li s-au administrat dozele menționate la pct. 4.2.

Toți pacienții au prezentat mielosupresie marcată. Valoarea absolută a numărului neutrofilelor (ANC) a crescut la peste $0,5 \times 10^9/l$ în decurs de 21 de zile (cu variații între 12-47 zile) la pacienții cu transplant alogen și în decurs de 11 zile (cu variații între 10-15 zile) la pacienții cu transplant autolog. La toți copiii, grea a fost acceptată. Nu s-au raportat rejeț primar sau secundar de grea. 93% dintre pacienții cu transplant alogen au prezentat chimerism complet. Nu a fost semnalat niciun deces datorat tratamentului pe durata primelor 100 de zile post-transplant și până la un an post-transplant.

Busulfan în asociere cu fludarabină (FB)

La adulți

Documentația privind siguranța și eficacitatea busulfanului în asociere cu fludarabina (FB) înaintea TCPH alogen derivă din analiza din literatură a 7 studii publicate implicând 731 pacienți cu afecțiuni maligne mieloide și limfoide, care au raportat utilizarea busulfan administrat intravenos în perfuzie zilnică unică și nu în patru doze pe zi.

Pacienților li s-a administrat o schemă de tratament pregătitor bazat pe administrarea fludarabinei, urmată imediat de o doză zilnică unică de 3,2 mg/kg busulfan în 2 sau 3 zile consecutive. Doza totală de busulfan la fiecare pacient a fost cuprinsă între 6,4 mg/kg și 9,6 mg/kg.

Asocierea FB a permis o mieloablație suficientă, modulată de intensitatea schemei de tratament pregătitor prin variația numărului de zile de administrare perfuzabilă a busulfanului. În majoritatea studiilor au fost raportate rate de implantare rapide și complete la 80-100% dintre pacienți. Majoritatea publicațiilor au raportat un chimerism complet al donatorului în ziua +30 pentru 90-100% dintre pacienți. Rezultatele pe termen lung au confirmat că eficacitatea a fost menținută fără reacții neașteptate.

Sunt disponibile datele provenite dintr-un studiu prospectiv multicentric de fază 2 recent încheiat care a inclus 80 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani, diagnosticați cu diverse afecțiuni hematologice maligne, la care s-a efectuat TCH alogen cu schemă de tratament pregătitor de intensitate redusă cu FB (3 zile de busulfan). În acest studiu, toți pacienții cu excepția unuia singur au acceptat grea, la un interval mediu de 15 zile (între 10 și 23 zile) după TCH alogen. Incidența cumulată a restabilirii numărului de neutrofile în ziua 28 a fost de 98,8% (ÎI 95%, 85,7-99,9%). Restabilirea numărului de trombocite s-a realizat după un interval mediu de 9 zile (între 1 și 16 zile) după TCH alogen.

Rata de SG la 2 ani a fost de 61,9% (ÎI 95%, 51,1-72,7%). La 2 ani, incidența cumulată a MFR a fost de 11,3% (ÎI 95%, 5,5-19,3%) și cea a recăderii sau progresiei după TCH alogen a fost de 43,8% (ÎI 95%, 31,1-55,7%). Estimarea Kaplan-Meier a SFB la 2 ani a fost de 49,9% (ÎI 95%, 32,6-72,7).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost investigat profilul farmacocinetic al busulfanului. Informațiile prezentate privind metabolizarea și eliminarea sunt bazate pe administrarea orală de busulfan.

Farmacocinetica la adulți

Absorbție

Profilul farmacocinetic al busulfanului administrat intravenos a fost studiat la 124 de pacienți evaluabili, la care s-au administrat perfuzii intravenoase cu durată de 2 ore, în total 16 doze administrate timp de patru zile. După administrare busulfanului în perfuzie intravenoasă, doza este imediat și complet disponibilă. Au fost observate concentrații sanguine similare atunci când au fost comparate concentrațiile plasmatice la pacienții adulți tratați cu busulfan oral și intravenos în doză de 1 mg/kg, respectiv 0,8 mg/kg. Intervariabilitatea (VC=21%) și intravariabilitatea (VC=12%) mică a pacienților la expunerea la busulfan au fost demonstrate printr-o analiză farmacocinetică populațională, realizată la 102 pacienți.

Distribuție

Valoarea volumului final de distribuție V_z a variat între 0,62 și 0,85 l/kg.

Concentrațiile de busulfan în lichidul cefalorahidian sunt comparabile cu cele din plasmă, deși probabil că acestea sunt insuficiente pentru activitatea anti-neoplazică.

Legarea reversibilă de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 7%, în timp ce legarea ireversibilă, în principal de albumină, a fost de aproximativ 32%.

Metabolizare

Busulfanul este metabolizat în principal prin conjugare cu glutationul (spontan și mediat de glutation-S-transferază). Compusul rezultat este metabolizat în continuare la nivel hepatic prin oxidare. Se consideră ca niciunul dintre metaboliți nu contribuie semnificativ la eficacitate sau la toxicitate.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic total a variat între 2,25 – 2,74 ml/minut și kg. Timpul de înjumătățire plasmatică terminală a variat între 2,8 și 3,9 ore.

Aproximativ 30% din doza administrată este excretată în urină în decurs de 48 de ore, 1% reprezentând busulfan nemodificat. Eliminarea prin materiile fecale este neglijabilă. Legarea ireversibilă de proteine poate explica recuperarea incompletă. Nu este exclusă contribuția metaboliților cu timp lung de înjumătățire.

Linearitate

A fost demonstrată creșterea expunerii la busulfan, proporțională cu doza, după administrarea intravenoasă de busulfan în doze de până la 1 mg/kg.

În comparație cu schema de administrare de patru ori pe zi, schema de administrare într-o doză zilnică unică este caracterizată de o concentrație maximă mai mare, absența acumulării medicamentului și o perioadă liberă (fără busulfan circulant) între două administrări consecutive. Analiza datelor din literatură a permis o comparație a seriilor farmacocinetice efectuate fie în cadrul aceluiași studiu, fie între studii și a demonstrat că parametrii farmacocinetici nu se modifică, indiferent de doză sau de schema de administrare. Se pare că doza de busulfan recomandată, administrată intravenos, fie sub forma unei singure perfuzii (3,2 mg/kg), fie fracționată în 4 perfuzii (0,8 mg/kg) a determinat o expunere plasmatică zilnică echivalentă, cu o variabilitate similară între pacienți și în cadrul aceluiași pacient. Ca rezultat, controlul ASC a busulfanului administrat intravenos în fereastra terapeutică nu este modificat, demonstrându-se o performanță țintă similară între cele două scheme de administrare.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Literatura de specialitate referitoare la busulfan sugerează o fereastră terapeutică ASC între 900 și 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ per administrare (echivalent cu o expunere zilnică între 3600 și 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). Pe durata studiilor clinice cu busulfan administrat intravenos în doze fracționate de 0,80 mg/kg de patru ori pe zi, 90% dintre valorile ASC ale pacienților s-au situat sub limita superioară a ASC (1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$) și cel puțin 80% s-au situat în interiorul ferestrei terapeutice dorite (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). O rată țintă similară este obținută la o expunere zilnică de 3600-6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ cu busulfan administrat intravenos în doză unică zilnică de 3,2 mg/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică sau renală

Nu au fost evaluate efectele insuficienței renale asupra distribuției busulfanului administrat intravenos. Nu au fost evaluate efectele insuficienței hepatice asupra distribuției busulfanului administrat

intravenos. Cu toate acestea, riscul de toxicitate hepatică este crescut la această grupă de pacienți. Datele disponibile privind administrarea intravenoasă a busulfanului la pacienți cu vârsta peste 60 de ani nu au evidențiat niciun efect al vârstei asupra clearance-ului busulfanului.

Copii și adolescenți

La copii cu vârste cuprinse între < 6 luni și 17 ani s-a evidențiat o variație continuă a clearance-ului, cuprinsă între 2,52 și 3,97 ml/minut și kg. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal a variat între 2,24 și 2,5 ore. Variabilitatea inter- și intra-individuală privind expunerea plasmatică a fost mai mică de 20%, respectiv 10%.

A fost efectuată o analiză farmacocinetică a populației la o cohortă ce a inclus 205 copii distribuiți în mod adecvat în funcție de greutatea corporală (între 3,5 și 62,5 kg), caracteristicile biologice și caracteristicile afecțiunilor (maligne sau benigne), fiind astfel reprezentativă pentru eterogenitatea ridicată a copiilor cărora urmează să li se efectueze un transplant convențional de celule precursoră hematopoietice (TCPH). Acest studiu a demonstrat că greutatea corporală este covariabila predominantă în explicarea variabilității farmacocinetice a busulfanului la copii, în raport cu suprafața corporală sau vârsta.

Doza recomandată pentru copii, conform pct. 4.2, a permis unei proporții de 70% până la 90% dintre copiii cu greutatea ≥ 9 kg să atingă fereastra terapeutică (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). Cu toate acestea, a fost observată o mai mare variabilitate la copiii cu greutatea < 9 kg, ceea ce a determinat ca 60% dintre copii să atingă fereastra terapeutică (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). Pentru cei 40% dintre copiii cu greutatea < 9 kg din afara valorii urmărite, valoarea ASC a fost distribuită uniform, fie sub, fie peste limitele urmărite; adică, 20% < 900 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ și 20% > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$, după o doză de 1 mg/kg. În această privință, pentru copiii cu greutatea < 9 kg, monitorizarea concentrațiilor plasmatice de busulfan (monitorizare terapeutică a medicamentului) pentru ajustarea dozelor poate îmbunătăți performanța de atingere a valorii urmărite a busulfanului, în special la copiii cu vârstă extrem de mică și nou-născuți.

Relațiile farmacocinetice/farmacodinamice

Acceptarea cu succes a grefei la toți pacienții pe parcursul studiilor de fază II sugerează că valorile ASC urmărite sunt adecvate. Apariția BVOH nu a fost legată de supraexpunere. S-a observat o relație farmacocinetică/farmacodinamică între apariția stomatitei și ASC la pacienții cu transplant autolog și între creșterea valorii concentrației bilirubinei și ASC, atât la pacienții cu transplant autolog, cât și la cei cu transplant alogen.

5.3 Date preclinice de siguranță

Busulfanul este mutagen și clastogen. Busulfanul a fost mutagen în testele pe *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* și orz. Busulfanul a indus aberații cromozomiale *in vitro* (pe celula umană și de rozătoare) și *in vivo* (la rozătoare și la om). Au fost observate diverse aberații cromozomiale la celule prelevate de la pacienți tratați cu busulfan pe cale orală.

Busulfanul face parte dintr-o clasă de substanțe cu potențial carcinogen, bazat pe mecanismul lor de acțiune. Pe baza datelor obținute la om, busulfanul a fost clasificat de către AICC drept carcinogen uman. OMS a ajuns la concluzia că există o relație cauzală între expunerea la busulfan și cancer. Datele disponibile obținute la animale susțin potențialul carcinogen al busulfanului. Administrarea intravenoasă a busulfanului la șoareci a dus la o creștere semnificativă a apariției de tumori timice și ovariene.

Busulfanul este teratogen la șobolani, șoareci și iepuri. Malformațiile și anomaliile au inclus modificări semnificative ale sistemului musculo-scheletic, creștere în greutate și dimensiune. La femelele de șobolan gestante, busulfanul a produs sterilitate, atât la puii de sex masculin, cât și la cei de sex feminin, din cauza absenței celulelor germinative din testicule și ovare. S-a dovedit că busulfanul produce sterilitate la rozătoare. Busulfanul a distrus ovocitele la femelele de șobolan și a produs sterilitate la șobolani și hamsterii masculi.

Doze repetate de DMA au dus la apariția semnelor de toxicitate hepatică, primul dintre acestea fiind creșterea valorii serice a enzimelor, urmat de modificări histopatologice ale hepatocitelor. Dozele mai

mari pot produce necroză hepatică, iar după o singură expunere la o doză mare se pot constata leziuni ale ficatului.

DMA este teratogen la șobolani. Doze de 400 mg/kg și zi de DMA administrate în timpul organogenezei au provocat anomalii de dezvoltare semnificative. Malformațiile au inclus anomalii grave ale inimii și/sau ale vaselor mari de sânge: trunchi arterial comun și lipsa ductului arterial, coarctare a trunchiului pulmonar și a arterelor pulmonare, defecte intraventriculare ale inimii. Alte anomalii frecvente au inclus palatoschizis, anasarcă și anomalii scheletice ale vertebrelor și coastelor. DMA scade fertilitatea la rozătoarele de sex feminin și masculin. O singură doză de 2,2 g/kg, administrată subcutanat în ziua a 4-a de gestație, a întrerupt sarcina la 100% dintre hamsterii testați. La șobolani, o doză zilnică de 450 mg/kg de DMA, administrată timp de nouă zile, a dus la inactivarea spermatogenezei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dimetilacetamidă
Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Din cauza incompatibilității cu busulfan, nu utilizați dispozitive de perfuzare care conțin componente din policarbonat.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane
2 ani

Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după diluare în soluție injectabilă de glucoză 5% sau de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată timp de:

- 8 ore (inclusiv durata perfuziei) după diluare, atunci când este păstrată la $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- 12 ore după diluare, atunci când este păstrată la $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, urmată de 3 ore la $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (inclusiv durata perfuziei).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de păstrare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, condițiile menționate mai sus, atunci când diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

A nu se congela soluția diluată.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacoane din sticlă incoloră (tip I), prevăzute cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu. Fiecare flacon este prevăzut cu o folie protectoare din plastic.

Mărimea ambalajului

Ambalaj cu 8 flacoane (8 cutii a câte 1 flacon)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției de Busulfan Fresenius Kabi

Trebuie avute în vedere procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase.

Toate procedurile de transfer trebuie să se facă cu respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință utilizând o hotă de protecție cu flux de aer laminar vertical.

Ca și în cazul altor compuși citotoxici, se recomandă prudență la manipularea și prepararea soluției de busulfan:

- Se recomandă utilizarea mănușilor și a echipamentului de protecție.
- Dacă concentratul sau soluția diluată de busulfan intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-le imediat cu apă din abundență.

Calcularea cantității de Busulfan Fresenius Kabi care trebuie diluată și a cantității de solvent

Înainte de utilizare, Busulfan Fresenius Kabi trebuie diluat fie în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie în soluție injectabilă de glucoză 5%.

Cantitatea de solvent trebuie să fie de 10 ori mai mare decât volumul de Busulfan Fresenius Kabi, astfel încât la final, concentrația de busulfan să rămână aproximativ 0,5 mg/ml. De exemplu:

Cantitatea de Busulfan Fresenius Kabi și de solvent care trebuie administrate se calculează după cum urmează:

pentru un pacient cu greutatea corporală Y kg:

- Cantitatea de Busulfan Fresenius Kabi:

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

Y: greutatea corporală a pacientului în kg

D: doza de busulfan (vezi pct. 4.2)

- Cantitatea de solvent:

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

Pentru a prepara soluția perfuzabilă finală, adăugați (A) ml de Busulfan Fresenius Kabi la (B) ml de solvent (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%).

Prepararea soluției perfuzabile

- Busulfan Fresenius Kabi trebuie preparat de către un profesionist în domeniul sănătății, folosind tehnici aseptice de transfer. Utilizând o seringă care nu este fabricată din policarbonat, prevăzută cu un ac:

- trebuie extras volumul calculat de Busulfan Fresenius Kabi din flacon;
 - conținutul seringii trebuie introdus într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă (sau seringă) în care se află deja cantitatea calculată de solvent ales. Busulfan Fresenius Kabi trebuie întotdeauna adăugat peste solvent și nu solventul peste Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi nu trebuie introdus într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă care nu conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.
- Soluția diluată trebuie amestecată bine prin răsturnare de mai multe ori.

După diluare, 1 ml soluție perfuzabilă conține busulfan 0,5 mg.

Soluția diluată de Busulfan Fresenius Kabi este limpede și incoloră.

Instrucțiuni de utilizare

Înainte și după administrarea fiecărei perfuzii, spălați cateterul folosind aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

Medicamentul rezidual nu trebuie introdus cu viteză în tubulatură, deoarece perfuzia rapidă cu busulfan nu a fost testată și nu este recomandată.

Întreaga doză prescrisă de busulfan trebuie administrată în decurs de două sau trei ore, în funcție de schema de tratament pregătit.

Volume mici pot fi administrate în decurs de 2 ore, folosind seringi automate. În acest caz, trebuie să se folosească seturi pentru perfuzie cu capacitate de amorsare minimă (adică, 0,3-0,6 ml), umplute cu soluție de medicament înainte de începerea perfuziei propriu-zise cu busulfan și spălate apoi cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

Busulfanul nu trebuie administrat în perfuzie concomitent cu o altă soluție administrată intravenos.

Nu trebuie utilizate dispozitive de perfuzare care conțin componente din policarbonat împreună cu busulfan.

Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără niciun fel de particule.

Medicamentul este destinat unei singure administrări. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind medicamentele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/951/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 septembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

**ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE cu 8 flacoane****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
busulfan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml concentrat conține busulfan 6 mg și furnizează busulfan 0,5 mg/ml după diluare

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Dimetilacetamidă și Macrogol 400

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

8 flacoane a câte 10 ml

60 mg pe flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/951/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE cu 1 flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
busulfan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml concentrat conține busulfan 6 mg și furnizează busulfan 0,5 mg/ml după diluare

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Dimetilacetamidă și Macrogol 400

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon a 10 ml

60 mg pe flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/951/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă: PR

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrat steril
busulfan
i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Medicament citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă busulfan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Busulfan Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Busulfan Fresenius Kabi
3. Cum să utilizați Busulfan Fresenius Kabi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Busulfan Fresenius Kabi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Busulfan Fresenius Kabi și pentru ce se utilizează

Acest medicament conține substanța activă busulfan, care face parte dintr-un grup de medicamente denumite agenți alchilanți. Busulfan Fresenius Kabi distruge măduva osoasă existentă, înainte de transplant.

Busulfan Fresenius Kabi se utilizează la adulți, nou-născuți, copii și adolescenți, ca **tratament înainte de transplant**.

La adulți, Busulfan Fresenius Kabi se utilizează în asociere cu ciclofosfamidă sau fludarabină.

La nou-născuți, copii și adolescenți, acest medicament se utilizează în asociere cu ciclofosfamidă sau melfalan.

Veți primi acest medicament pregătit înainte de a vi se efectua un transplant, fie de măduvă osoasă, fie de celule precursorare hematopoietice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Busulfan Fresenius Kabi

Nu utilizați Busulfan Fresenius Kabi:

- dacă sunteți alergic la busulfan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, enumerate la pct. 6.
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Busulfan Fresenius Kabi este un medicament citotoxic puternic, care are drept rezultat scăderea accentuată a numărului de celule ale sângelui. La doza recomandată, acesta este efectul dorit. De aceea, se va efectua o supraveghere atentă.

Este posibil ca prin folosirea Busulfan Fresenius Kabi să crească riscul de a suferi de o altă boală malignă în viitor. Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o problemă cu ficatul, rinichii, inima sau plămâni,
- dacă în trecut ați suferit convulsii,
- dacă în prezent luați alte medicamente.

După transplantul de celule hematopoietice (TCH), pot apărea cazuri de formare a cheagurilor de sânge în vasele sanguine mici, în cazul tratamentului cu doze mari și în combinație cu alte medicamente.

Busulfan Fresenius Kabi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente fără prescripție. Busulfan Fresenius Kabi poate interacționa cu alte medicamente.

Se recomandă prudență deosebită în cazul în care luați itraconazol și metronidazol (utilizate pentru anumite tipuri de infecții) sau ketobemidonă (utilizat pentru a trata durerea) sau deferasirox (un medicament utilizat pentru îndepărtarea excesului de fier din organism), deoarece acestea pot duce la accentuarea reacțiilor adverse.

Se recomandă prudență la folosirea medicamentelor care conțin paracetamol, administrate cu 72 de ore înainte de Busulfan Fresenius Kabi sau concomitent cu acesta.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a începe tratamentul cu Busulfan Fresenius Kabi. Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Busulfan Fresenius Kabi și până la 6 luni după încheierea acestuia.

Femeile trebuie să întrerupă alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Busulfan Fresenius Kabi.

Trebuie să se folosească măsuri contraceptive adecvate, atunci când oricare dintre parteneri este tratat cu Busulfan Fresenius Kabi.

Este posibil să nu mai puteți rămâne gravidă (infertilitate) după tratamentul cu Busulfan Fresenius Kabi. Dacă sunteți îngrijorată cu privire la concepție, ar trebui să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul. Busulfan Fresenius Kabi poate produce, de asemenea, simptome ale menopauzei, iar la persoanele de sex feminin aflate în perioada dinaintea adolescenței poate împiedica instalarea pubertății.

Bărbații tratați cu Busulfan Fresenius Kabi sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și până la 6 luni după încheierea acestuia.

3. Cum să utilizați Busulfan Fresenius Kabi

Doze și mod de administrare

Doza de busulfan se calculează în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

La adulți:

Busulfan Fresenius Kabi în asociere cu ciclofosfamidă:

- Doza recomandată de Busulfan Fresenius Kabi este de 0,8 mg/kg
- Fiecare perfuzie va dura 2 ore
- Busulfan Fresenius Kabi va fi administrat la fiecare 6 ore timp de 4 zile consecutive înainte de transplant.

Busulfan Fresenius Kabi în asociere cu fludarabină:

- Doza recomandată de Busulfan Fresenius Kabi este de 3,2 mg/kg
- Fiecare perfuzie va dura 3 ore
- Busulfan Fresenius Kabi va fi administrat o dată pe zi timp de 2 sau 3 zile consecutive înainte de transplant.

La nou-născuți, copii și adolescenți (0 până la 17 ani):

Doza recomandată de Busulfan Fresenius Kabi în asociere cu ciclofosfamidă sau melfalan, se bazează

pe greutatea corporală și variază între 0,8 și 1,2 mg/kg.

Medicamente înainte de a primi Busulfan Fresenius Kabi:

Înainte de a primi Busulfan Fresenius Kabi, vi se vor administra

- medicamente anticonvulsivante pentru a preveni convulsiile (fenitoină sau benzodiazepine) și
- medicamente antiemetice pentru a preveni vărsăturile.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Busulfan Fresenius Kabi poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

Cele mai grave reacții adverse ale terapiei cu busulfan sau ale procedurii de transplant pot include scăderea numărului de celule sanguine circulante (efect intenționat al medicamentului, destinat să vă pregătească pentru transplant), infecții, tulburări hepatice, incluzând blocarea unei vene hepatice, boala grefă contra gazdă (grefa vă atacă corpul) și complicații pulmonare. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse. Medicul dumneavoastră va supraveghea în mod regulat numărul celulelor sanguine și valoarea enzimelor hepatice pentru a depista și trata aceste situații.

Alte reacții adverse pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Sânge: scădere a numărului de celule sanguine circulante (roșii și albe) și a plachetelor. **Infecții Sistem nervos:** insomnie, neliniște, amețală și depresie. **Nutriție:** pierdere a poftei de mâncare, scădere a valorii magneziului, calciului, potasiului, fosfaților, albuminei din sânge și creștere a valorii zahărului din sânge. **Cardiace:** accelerare a ritmului inimii, creștere sau scădere a tensiunii arteriale, vasodilatație (creștere a diametrului vaselor de sânge) și cheaguri de sânge. **Respiratorii:** dificultăți în respirație, secreție nazală (rinită), durere în gât, tuse, sughit, sângerări nazale, zgomote anormale în timpul respirației. **Gastro-intestinale:** greață, inflamare a mucoasei gurii, vărsături, durere abdominală, diaree, constipație, arsuri abdominale, disconfort anal, lichid în abdomen. **Hepatice:** ficat mărit, icter, blocare a unei vene a ficatului. **Piele:** erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, cădere a părului. **Mușchi și oase:** dureri de spate, musculare și ale articulațiilor. **Renale:** creștere a eliminării creatininei, disconfort la urinare și scădere a cantității de urină și sânge în urină. **Generale:** febră, durere de cap, slăbiciune, frisoane, durere, reacții alergice, edeme, dureri generale sau inflamare la locul de administrare a injecției, durere în piept, inflamare a mucoaselor. **Investigații diagnostice:** valori crescute ale enzimelor hepatice și creștere a greutății corporale.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Sistem nervos: confuzie, tulburări ale sistemului nervos. **Nutriție:** valori scăzute ale sodiului în sânge. **Cardiace:** modificări și anomalii ale ritmului cardiac, retenție de lichide sau inflamare în jurul inimii, scădere a debitului inimii. **Respiratorii:** accelerare a respirației, dificultate în respirație, hemoragii alveolare, astm, colaps al unor mici porțiuni din plămân, lichid în jurul plămânului. **Gastro-intestinale:** inflamare a mucoasei esofagului, paralizie intestinală, vărsături cu sânge. **Piele:** modificări ale culorii pielii, înroșire a pielii, descumare a pielii. **Renale:** creștere a cantității de compuși azotați din sângele circulant, afectare moderată a funcției rinichilor, tulburări ale rinichilor.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Sistem nervos: delir, nervozitate, halucinații, agitație, funcționare anormală a creierului, hemoragie cerebrală și convulsii. **Cardiace:** obturare cu cheaguri de sânge a arterei femurale, bătăi suplimentare ale inimii, scădere a ritmului inimii, scurgeri difuze de fluid din capilare (vase mici de sânge). **Respiratorii:** scădere a cantității de oxigen din sânge. **Gastro-intestinale:** sângerări la nivelul stomacului și/sau intestinelor.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări la nivelul glandelor sexuale.

Tulburări ale cristalinului, incluzând opacifierea cristalinului (cataractă) și vedere în ceață (subțierea corneei).

Simptome ale menopauzei și infertilitate la femei.

Abcese ale creierului, inflamații la nivelul pielii, infecții generalizate.

Tulburări ale ficatului.

Creștere a lactat dehidrogenazei în sânge.

Creștere a acidului uric și a ureei în sânge.

Dezvoltarea incompletă a dinților.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Busulfan Fresenius Kabi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP.

Flacoane sigilate:

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Soluția diluată:

Stabilitatea chimică și fizică după diluare în soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată timp de 8 ore (inclusiv durata perfuziei) după diluare, atunci când soluția diluată este păstrată la 25°C ± 2°C sau timp de 12 ore după diluare, atunci când soluția diluată este păstrată la 2°C-8°C, urmată de 3 ore la 25°C ± 2°C (inclusiv durata perfuziei). A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Busulfan Fresenius Kabi

- Substanța activă este busulfan. Un ml de concentrat conține busulfan 6 mg (60 mg într-un flacon). După diluare: un ml de soluție conține busulfan aproximativ 0,5 mg.
- Celelalte componente sunt dimetilacetamidă și macrogol 400.

Cum arată Busulfan Fresenius Kabi și conținutul ambalajului

Busulfan Fresenius Kabi este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. După diluare, Busulfan Fresenius Kabi este o soluție vâscoasă, limpede și incoloră.

Busulfan Fresenius Kabi este ambalat în flacoane din sticlă incoloră, fiecare flacon conținând busulfan 60 mg. Fiecare flacon este prevăzut cu o folie protectoare din plastic.

Fiecare flacon conține 10 ml concentrat.

Mărimea ambalajului

Ambalaj cu 8 flacoane (8 cutii a câte 1 flacon).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

GHID DE PREPARARE

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Busulfan

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea Busulfan Fresenius Kabi.

1. AMBALAJ

Busulfan Fresenius Kabi este disponibil sub formă de soluție vâscoasă, limpede și incoloră, ambalată în flacoane din sticlă incoloră (tip I) a câte 10 ml. Busulfan Fresenius Kabi trebuie diluat înainte de administrare.

2. RECOMANDĂRI PENTRU MANIPULARE ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Trebuie avute în vedere procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase.

Toate procedurile de transfer trebuie să se facă cu respectarea strictă a tehnicilor aseptice, de preferință cu folosirea unei hote de protecție cu flux de aer laminar vertical.

Ca și în cazul altor compuși citotoxici, se recomandă prudență la manipularea și prepararea soluției de busulfan:

- Se recomandă utilizarea mănușilor și a echipamentului de protecție.
- Dacă concentratul sau soluția diluată de busulfan intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-le imediat cu apă din abundență.

Calcularea cantității de Busulfan Fresenius Kabi care trebuie diluată și a cantității de solvent

Înainte de utilizare, Busulfan Fresenius Kabi trebuie diluat fie în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie în soluție injectabilă de glucoză 5%.

Cantitatea de solvent trebuie să fie de 10 ori mai mare decât volumul de Busulfan Fresenius Kabi, astfel încât la final, concentrația de busulfan să rămână aproximativ 0,5 mg/ml.

Cantitatea de Busulfan Fresenius Kabi și de solvent care trebuie administrate se calculează după cum urmează:

pentru un pacient cu greutatea corporală Y kg:

- Cantitatea de Busulfan Fresenius Kabi:

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

Y: greutatea corporală a pacientului în kg
D: doza de busulfan (vezi pct. 4.2 din RCP)

- Cantitatea de solvent:

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

Pentru a prepara soluția perfuzabilă finală, adăugați (A) ml de Busulfan Fresenius Kabi la (B) ml de solvent (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%).

Prepararea soluției perfuzabile

Busulfan Fresenius Kabi trebuie preparat de către un profesionist în domeniul sănătății, folosind tehnici aseptice de transfer.

- Utilizând o seringă care nu este fabricată din policarbonat, prevăzută cu un ac:
 - trebuie extras volumul calculat de Busulfan Fresenius Kabi din flacon;
 - conținutul seringii trebuie introdus într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă (sau seringă) în care se află deja cantitatea calculată de solvent ales. Busulfan Fresenius Kabi trebuie întotdeauna adăugat peste solvent și nu solventul peste Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi nu trebuie introdus într-o pungă pentru perfuzie intravenoasă care nu conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.
- Soluția diluată trebuie amestecată bine prin răsturnare de mai multe ori.

După diluare, 1 ml soluție perfuzabilă conține busulfan 0,5 mg.

Soluția diluată de Busulfan Fresenius Kabi este limpede și incoloră.

Instrucțiuni de utilizare

Înainte și după administrarea fiecărei perfuzii, spălați cateterul folosind aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

Medicamentul rezidual nu trebuie introdus cu viteză în tubulatură, deoarece perfuzia rapidă cu busulfan nu a fost testată și nu este recomandată.

Întreaga doză prescrisă de busulfan trebuie administrată în decurs de două sau trei ore, în funcție de schema de tratament pregătit.

Volume mici pot fi administrate în decurs de 2 ore, folosind seringi automate. În acest caz, trebuie să se folosească seturi pentru perfuzie cu capacitate de amorsare minimă (adică, 0,3-0,6 ml), umplute cu soluție de medicament înainte de începerea perfuziei propriu-zise cu busulfan și spălate apoi cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

Busulfanul nu trebuie administrat în perfuzie concomitent cu o altă soluție administrată intravenos.

Din cauza incompatibilității cu busulfan, nu utilizați dispozitive de perfuzare care conțin componente din policarbonat.

Medicamentul este destinat unei singure administrări. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără niciun fel de particule.

Condiții de păstrare

Flacoane sigilate:

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Soluția diluată:

Stabilitatea chimică și fizică după diluare în soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată timp de 8 ore (inclusiv durata perfuziei) după diluare, atunci când este păstrată la 25°C ± 2 °C sau timp de 12 ore după diluare, atunci când este păstrată la 2°C-8°C, urmată de 3 ore la 25°C ± 2 °C (inclusiv durata perfuziei).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare.

Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de păstrare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, condițiile menționate mai sus, atunci când diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

A nu se congela soluția diluată.

3. PROCEDURA DE ELIMINARE CORECTĂ

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind medicamentele citotoxice.