

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Busilvex 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 6 mg busulfaani (60 mg/10 ml).

Pärast lahjendamist: 1 ml lahust sisaldab 0,5 mg busulfaani.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Busilvex, millele järgneb tsüklofosfamiid (BuCy2), on näidustatud ettevalmistava ravina enne standardset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) täiskasvanud patsientidel, kui seda kombinatsiooni peetakse parimaks olemasolevaks võimaluseks.

Busilvex, millele järgneb fludarabiin (FB), on näidustatud ettevalmistava ravina enne standardset vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) täiskasvanud patsientidel, kes on madalama intensiivsusega ettevalmistamise režiimi kandidaadid.

Busilvex, millele järgneb tsüklofosfamiid (BuCy4) või melfalaan (BuMel), on näidustatud ettevalmistava ravina enne standardset vereloome eellasrakkude siirdamist pediaatrilistel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Busilvex'i manustamist peab jälgima vereloome eellasrakkude siirdamist ettevalmistava ravi osas vilunud arst.

Busilvexi manustatakse enne vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT).

Annustamine

Busilvex'i kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidi või melfalaaniga

Täiskasvanud

Soovitavaks manustamisannuseks ja –graafikuks on:

- 0,8 mg busulfaani kehakaalu kilogrammi kohta 2-tunnise infusioonina iga 6 tunni järel 4 järjestikusel päeval, kokku 16 annust
- järgneb tsüklofosfamiidi manustamine 60 mg/kg päevas, mida tuleb alustada vähemalt 24 tundi pärast Busilvexi 16. annust (vt lõik 4.5)

Lapsed

Busilvex'i soovitatav annus:

<u>Tegelik kehakaal (kg)</u>	<u>Busilvex'i annus (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 kuni < 16	1,2
16 kuni 23	1,1
23 kuni 34	0,95
> 34	0,8

millele järgneb:

- 4 tsükli 50 mg tsüklofosfamiidi (BuCy4) kehakaalu kg kohta või
 - ühekordne annus 140 mg/m² melfalaani (BuMel)
- alustatakse vähemalt 24 tundi pärast Busilvexi 16. annust (vt lõik 4.5).

Busilvex'i manustatakse enne tsüklofosfamiidi või melfalaani ja vereloomade eellasrakkude siirdamist 4 päeva järjest iga 6 tunni järel kahe tunni jooksul infusioonina, kokku 16 annust.

Eakad

Üle 50-aastaseid patsiente (n = 23) on ravitud Busilvex'iga edukalt ilma annust kohandamata. Siiski on informatsiooni Busilvex'i ohutuks kasutamiseks üle 60-aastastel patsientidel vaid piiratud määral. Eakate patsientide puhul tuleb kasutada sama annust nagu (< 50-aastaste) täiskasvanute puhul (vt lõik 5.2).

Busilvex'i kombineeritud kasutus fludarabiiniga (FB)

Täiskasvanud

Soovitatav manustamisannus ja -graafik on:

- fludarabiin kord päevas ühetunnise infusioonina 30 mg/m² viiel järjestikusel päeval või 40 mg/m² neljal järjestikusel päeval;
- Busilvex'i manustatakse 3,2 mg/kg kord päevas kolmetunnise infusioonina kohe pärast fludarabiini 2 või 3 järjestikuse päeval.

Lapsed (0–17-aastased)

Fludarabiini ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks määratud.

Eakad

Fludarabiini režiimi manustamist eakatele ei ole eraldi uuritud. Siiski on kirjanduses fludarabiini ettevalmistava režiimiga seoses teatatud rohkem kui 500st patsiendist vanuses ≥ 55 aastat, kelle puhul oli efektiivsus nooremate patsientidega sarnane. Annuse kohandamist ei peetud vajalikuks.

Ülekaalulised patsiendid

Täiskasvanud

Ülekaaluliste patsientide puhul tuleb kaaluda annustamist korrigeeritud ideaalse kehakaalu alusel.

Ideaalsel kehakaalu arvutatakse järgmiselt:

meeste ideaalne kehakaal (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{kasv sentimeetrites} - 152)$;

naiste ideaalne kehakaal (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{kasv sentimeetrites} - 152)$.

Korrigeeritud ideaalset kehakaalu arvutatakse järgmiselt:

Korrigeeritud ideaalne kehakaal = ideaalne kehakaal + $0,25 \times (\text{tegelik kehakaal} - \text{ideaalne kehakaal})$.

Lapsed

Seda ravimit pole soovitatav kasutada ülekaalulistel lastel ja noorukitel, kelle kehamassi indeks on $\text{kaal (kg)} / (\text{m}^2) > 30$ kg/m², kuni täiendavate andmete saamiseni.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientide uuringuid pole läbi viidud, kuid busulfaani mõõduka eritumise tõttu

uriini, annuse muutmist nende patsientide puhul siiski ei soovitata. Ettevaatus on siiski soovitatav (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Busilvex'i ega busulfaani uuringuid pole maksakahjustustega patsientidega tehtud. Soovitatav on olla ettevaatlik, eriti nende patsientide puhul, kellel on raskekujuline maksakahjustus (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Enne manustamist tuleb Busilvex lahjendada. Tuleb saavutada umbes 0,5 mg/ml busulfaani lõppkontsentratsioon. Busilvex'i tuleb manustada intravenoosse infusioonina tsentraalveeni kateetri kaudu.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Busilvex'i ei tohi manustada kiire intravenoosse, boolus- või perifeerse süstina.

Kõiki patsiente tuleb eelnevalt ravida antikonvulsantidega, vältimaks busulfaani suurte annuste kasutamise korral täheldatud krampe.

Soovitatav on manustada antikonvulsante 12 tundi enne Busilvex'i kuni 24 tundi pärast Busilvex'i viimast annust.

Täiskasvanute ja lastega uuringutes said patsiendid krampide vastu profülaktiliselt kas fenütoiini või bensodiasepiini (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Antimeetikuid tuleb manustada enne esimest Busilvexi annust ja jätkata kindla graafiku alusel vastavalt kohalikule praktikale kogu Busilvexi manustamise jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes. Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Soovitatava annuse ja graafikuga Busilvex'iga ravimise tulemuseks on tugev müolosupressioon, mis tekib kõigil patsientidel. Välja võib areneda raskekujuline granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, aneemia või ükskõik milline nende kombinatsioon. Ravi ajal ja kuni taastumise saavutamiseni tuleb sagedasti jälgida täielikku verepilti, sealhulgas vere valgeliblede diferentsiaalarvu ja vereliistakute arvu.

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks neutropeenia perioodi ajal tuleb kaaluda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, seenhaiguste, viirusevastaste) preparaatide profülaktilist või empiirilist kasutamist. Vereliistakute ja vere punaliblede toetust, aga samuti kasvufaktoreid nagu granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv aine (G-CSF), tuleb kasutada vastavalt meditsiinilistele näidustustele.

Täiskasvanutel esines keskmiselt 4 päeva pärast siirdamist 100% patsientidest absoluutne neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja taastus keskmiselt vastavalt 10. päeval ja 13 päeva pärast autoloogset ja allogeenset siirdamist (keskmine neutropeenia periood vastavalt 6 ja 9 päeva). 98% patsientidest tekkis keskmiselt 5.-6. päeval ($< 25 \times 10^9/l$ või vereliistakute ülekannet nõudev) trombotsütopeenia. Aneemia (hemoglobiin $< 8,0$ g/dl) tekkis 69% patsientidest.

Lastel esines keskmiselt 3 päeva pärast siirdamist 100% patsientidest absoluutne neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja kestis keskmiselt vastavalt 5. päeva ja 18,5 päeva pärast autoloogset ja allogeenset siirdamist. 100% lastest tekkis ($< 25 \times 10^9/l$ või vereliistakute ülekannet nõudev) trombotsütopeenia. Aneemia (hemoglobiin $< 8,0$ g/dl) tekkis 100% patsientidest.

Alla 9 kg kaaluvate laste puhul võib ravimi terapeutiline monitooring olla juhupõhiselt õigustatud, eriti väga väikeste laste ja vastusündinute puhul (vt lõik 5.2).

Fanconi aneemia rakud on ülitundlikud ristsidemeid moodustavate ainete suhtes. Busulfaani kasutamise kohta Fanconi aneemiaga lastel vereloome eellasrakkude siirdamist (HPCT) ettevalmistava režiimi komponendina on piiratud kliinilisi kogemusi. Seepärast tuleb Busilvexi kasutamisel nende patsientidega olla ettevaatlik.

Maksakahjustus

Busilvex'i ega busulfaani uuringuid pole maksakahjustustega patsientide osas teostatud. Kuna busulfaani metabolism toimub peamiselt maksa kaudu, tuleb Busilvex'i kasutamisel olla ettevaatlik eelneva maksafunktsiooni kahjustusega, eriti aga raskekujulise maksakahjustusega patsientide puhul. Nende patsientide ravimisel on soovitatav maksatoksikoosi varaseks avastamiseks jälgida 28 päeva jooksul pärast siirdamist regulaarselt seerumi transaminaasi, alkaliinfosfataasi ja bilirubiini.

Maksaveenide oklusioon on peamine komplikatsioon, mis võib tekkida Busilvexiga ravimise ajal. Oht võib olla suurem nende patsientide puhul, kes on eelnevalt saanud kiiritusravi, mis on suurem või võrdne kolme tsükli kemoteeraapiaga, või kellele on eelnevalt siirdatud eellasrakke (vt lõik 4.8).

Busulfaani metabolismi võimaliku vähenemise tõttu tuleb olla ettevaatlik parasetamooli kasutamisel (vähem kui 72 tundi) enne või koos Busilvex'iga (vt lõik 4.5).

Vastavalt kliiniliste uuringutele ei esinenud ühelgi ravitud patsiendil südame tamponaadi ega muid spetsiifilisi kardiotoksikoosi, mis oleksid seotud Busilvex'iga. Siiski tuleb Busilvex'i saavate patsientide südametööd regulaarselt jälgida (vt lõik 4.8).

Busilvex'i uuringute käigus täheldati ühel patsiendil, kes suri, ägedat hingamispuudulikkuse sündroomi koos järgneva hingamisseiskusega, mida seostati interstitsiaalse kopsufibroosiga, kuigi selget etioloogiat kindlaks ei tehtud. Peale selle võib busulfaan stimuleerida pulmonaalset toksilisust, mis võib võimendada teiste tsütotoksiliste ainete mõjusid. Seetõttu tuleb varem mediastiinumi või kopsu kiiritusravi saanud patsientide puhul pöörata tähelepanu sellele kopsudega seotud küsimusele (vt lõik 4.8).

Busilvex'iga ravimise ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni perioodilist jälgimist (vt lõik 4.8).

Suurte busulfaani annustega ravimise puhul on teatatud krampidest. Eriti ettevaatlik tuleb olla siis, kui soovitatavat annust Busilvex'i manustatakse patsientidele, kellel on varem esinenud krampe. Patsientidele tuleb teha piisavat krambivastast profülaktikat. Täiskasvanuid ja lapsi hõlmavates uuringutes saadi kõik andmed Busilvex'i kohta samaaegselt krambivastaseks profülaktikaks kas fenütoiini või bensodiasepiini kasutades. Nende antikonvulsantide toimet busulfaani farmakokineetikale uuriti II faasi uuringus (vt lõik 4.5).

Patsiendile tuleb selgitada teise malignoomi tekkimise ohu kasvu. Inimuuringute andmete alusel on Rahvusvaheline Vähiuurimiskeskus (IARC) klassifitseerinud busulfaani inimkantserogeeniks. Maailma Tervishoiuorganisatsioon on teinud järelduse, et busulfaani ja vähi vahel on põhjuslik seos. Busulfaaniga ravitud leukeemiahaigetel on tekkinud erinevaid tsütoloogilisi hälbeid ning mõnel tekkisid kartsinoomid. Arvatakse, et busulfaan tekitab leukeemiat.

Fertiilsus

Busulfaan võib kahjustada fertiilsust. Seetõttu soovitakse meestel, keda ravitakse Busilvex'iga, mitte sigitada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda ning küsida nõu sperma ravieelse krüokonserveerimise kohta, kuna Busilvex'iga ravimise tulemusel võib tekkida pöördumatu viljatus. Menopausieelses vanuses patsientidel ilmnevad tavaliselt munasarjade supressioon ja amenorröa koos menopausi sümptomitega. Busulfaan-ravi noorukiikka jõudmata tüdrukul takistas munasarjade kahjustuse tõttu puberteedi algust. Meespatsientide osas on teatatud impotentsusest, steriilsusest, asoospermiasest ja testikulaarsest atroofiast. Lahusti dimetüülatsetaamiid (DMA) võib samuti fertiilsust kahjustada. DMA vähendab isas- ja emasnäriliste fertiilsust (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Suurte annustega ettevalmistavate režiimide korral, kus busulfaani manustati kombinatsioonis teise ettevalmistava ravimiga, on teatatud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise järgselt tekkinud trombootilisest mikroangiopaatiast, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi kliinilisi uuringuid ravimite omavahelise koostoime kohta intravenoosse busulfaani ja itrakonasooli või metronidasooli vahel teostatud ei ole. Avaldatud uurimuste kohaselt võib itrakonasooli manustamine täiskasvanud patsientidele, kes saavad suures annuses busulfaani, kaasa tuua busulfaani kliirensi vähenemise.

Samuti on avaldatud juhukirjeldusi, kus busulfaani plasmakontsentratsioon on tõusnud pärast metronidasooli manustamist. Patsiente, keda ravitakse samaaegselt busulfaani ja itrakonasooli või metronidasooliga, tuleb hoolikalt jälgida busulfaani toksilisuse nähtude suhtes.

Busulfaani kombineerimisel flukonasooliga (seenhaiguste vastane preparaat) koostoimeid ei täheldatud.

Avaldatud uurimuste kohaselt täiskasvanutega võib ketobemidooni (analgeetik) seostada busulfaani kõrge sisaldusega plasmas. Seetõttu on soovitatav eriline ettevaatus nende kahe aine kombineerimisel.

BuCy2 režiimi osas on teatatud täiskasvanute kohta, et ajavahemik busulfaani viimase suukaudse manustamise ja esimese tsüklofosfamiidi manustamise vahel võib mõjutada toksikooside arengut. Patsientide puhul on täheldatud maksaveenide oklusioonitõve (HVOD) ja muude režiimiga seotud toksikooside väiksemat esinemist, kui viitaeg suukaudselt manustatava busulfaani viimase annuse ja tsüklofosfamiidi esimese annuse vahel on > 24 tundi.

Busulfaanil ja fludarabiinil ei ole ühist metabolismi.

Täiskasvanute puhul ei ole fludarabiini režiimi kohta avaldatud uuringutes intravenoosse busulfaani ja fludarabiini vahel teatatud ühestki ravimite omavahelise koostoime juhust.

Pediaatrilise populatsiooni puhul on BuMel režiimi kohta teatatud, et melfalaani manustamine vähem kui 24 tundi pärast busulfaani viimast suukaudset manustamist võib mõjutada toksikooside kujunemist.

Kirjeldatakse, et paratsetamool vähendab glutatiooni sisaldust veres ja kudedes ning võib seetõttu kombineeritud kasutamise korral vähendada busulfaani kliirensit (vt lõik 4.4).

Krambiprofülaktikaks manustati intravenoosse busulfaaniga tehtud kliinilistes uuringutes osalevatele patsientidele kas fenütoiini või bensodiasepiini (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

On teatatud, et fenütoiini samaaegne süstemaatiline manustamine suures annuses suukaudset busulfaani saavatele patsientidele suurendas glutatioon-S-transferaasi tekke tõttu busulfaani kliirensit, kuid koostoimet ei ole täheldatud bensodiasepiinide, nt diasepaami, klonasepaami või lorasepaami, kasutamise korral krampide vältimiseks koos busulfaani suurte annustega.

Busilvex'i andmed ei ole näitanud fenütoiini krampe esilekutsuvat toimet. Krambiprofülaktika ravi mõju hindamiseks intravenoosse busulfaani farmakokineetikale tehti II faasi kliiniline uuring. Selles uuringus said 24 täiskasvanud patsienti antikonvulsantraviks klonasepaami (0,025–0,03 mg/kg päevas pideva i.v. infusioonina) ja nende patsientide PK-andmeid võrreldi fenütoiiniga ravitud patsientide varasemate andmetega. Andmete analüüsimine populatsiooni farmakokineetika meetodil ei näidanud erinevust intravenoosse busulfaani kliirensis fenütoiinil ja klonasepaamil põhineva ravi vahel ning seega saavutati olenemata krambiprofülaktilisest ravimist sarnased busulfaani plasmasisaldused.

Pole täheldatud koostoimeid busulfaani kombineerimisel 5-HT₃ antiemeetikutega, nt ondansetroon või granisetron.

Busulfaani ja deferasiroksi koosmanustamise korral on täheldatud busulfaani kontsentratsiooni suurenemist. Selle koostoime mehhanism ei ole veel täiesti selge. Patsientidel, keda ravitakse või on hiljuti ravitud deferasiroksiga, on soovitatav regulaarselt jälgida busulfaani plasmakontsentratsioone ja vajadusel kohandada busulfaani annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedate naiste puhul on HPTC vastunäidustatud, seetõttu on Busilvex vastunäidustatud raseduse ajal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (embrüo/loote surma ja väärarenguid) (vt lõik 5.3).

Busulfaani või DMA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Teatatud on mõnedest kaasasündinud hälvete juhtumitest madala annusega suukaudse busulfaani puhul, mis ei pruugi tingimata tuleneda toimeainest, ning kasutamist kolmandal trimestril võib seostada kahjustatud emakasisese kasvuga.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas busulfaan ja DMA erituvad rinnapiima. Busulfaani inim- ja loomkatsetes ilmnenud kasvajate tekitamise ohu tõttu tuleb rinnaga toitmise lõpetada busulfaaniravi ajal.

Fertiilsus

Busulfan ja DMA võivad kahjustada nii mehe kui naise viljakust. Seetõttu pole soovitatav last eostada ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi ning võimaliku pöördumatu viljatuse tõttu kaaluda sperma krüokonserveerimist enne ravi (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Busilvex'i kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidi või melfalaaniga

Täiskasvanud

Informatsiooni kõrvaltoimete kohta on saadud kahest Busilvex'i kliinilisest uuringust (n = 103). Tõsiseid vereloome-, maksa- ja hingamiselundkonna toksikoosi peeti ettevalmistava režiimi ja siirdamisprotsessi eeldatud tagajärgedeks. Nende hulgas on infektsioon ja siiriku-peremehe-vastu reaktsioon (GVHD), mis pole küll otseselt seotud, kuid olid haigestumuse ja suremuse peamiseks põhjusteks eriti allogeense HPCT puhul.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Ettevalmistava režiimi soovitud terapeutilisteks toimeteks olid müelosupressioon ja immunosupressioon. Seetõttu kogesid kõik patsiendid tugevat tsütopeeniat: leukopeeniat 96%, trombotsütopeeniat 94% ja aneemiat 88%. Keskmise aeg neutropeeniani oli 4 päeva nii autoloogsetel kui allogeensetel patsientidel. Neutropeenia vältas autoloogsetel ja allogeensetel patsientidel keskmiselt 6 ja 9 päeva.

Immuunsüsteemi häired

Ägeda siiriku-peremehe vastu-reaktsiooni (a-GVHD) esinemisandmeid koguti OMC-BUS-4 uuringus (allogeenne) (n = 61). Kokku koges a-GVHD-d 11 patsienti (18%). I-II astme a-GVHD esines 13%-l (8/61) ja III-IV astet 5%-l (3/61). Ägedat siiriku-peremehe-vastu reaktsiooni peeti tõsiseks 3 patsiendi puhul. Kroonilisest siiriku-peremehe-vastu reaktsioonist (c-GVHD) teatati siis, kui see oli tõsine või surma põhjuseks, ning surma põhjusena märgiti seda 3 patsiendi puhul.

Infektsioonid ja infestatsioonid

39% patsientidest (40/103) koges üht või enamat infektsiooniepisoodi, millest 83% (33/40) hinnati kergeks või mõõdukaks. Kopsupõletik lõppes surmaga 1% (1/103) ja oli eluohtlik 3% patsientidest. Muid infektsioone peeti tõsisemaks 3% patsientidest. Palavikku täheldati 87% patsientidest ning see hinnati kergeks/mõõdukaks 84%-l ja raskeks 3%-l. 47% patsientidest koges külmatunnet, mis oli kerge/mõõdukas 46%-l ja raske 1%-l.

Maksa- ja sapiteede häired

15% SAE-dega kaasnes maksatoksikoos. HVOD on tunnistanud potentsiaalseks ettevalmistava teraapia siirdamisjärgseks komplikatsiooniks. Kuus patsienti 103-st (6%) kogesid HVOD-d. HVOD ilmnas 8,2% (5/61) allogeensetest (lõppes surmaga 2 patsiendi puhul) ja 2,5% (1/42) autoloogsetest patsientidest. Täheldati ka kõrgeenenud bilirubiini ($n = 3$) ja kõrgeenenud AST-d ($n = 1$). Kaks ülalmainitud neljast tõsise seerumi hepatotoksikoossusega patsiendist olid nende patsientide hulgas, kellel diagnoositi HVOD-d.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Ühel patsiendil esines surmaga lõppenud äge hingamispuudulikkuse sündroom koos järgneva hingamisseiskusega, mida Busilvex'i uuringuis seostati interstitsiaalse kopsufibroosiga.

Lapsed

Informatsiooni kõrvaltoimete kohta on saadud pediaatriaalasest kliinilisest uuringust ($n = 55$). Tõsiseid maksa- ja hingamiselundkonna toksikoose peeti ettevalmistava režiimi ja siirdamisprotsessi eeldatud tagajärgedeks.

Immuunsüsteemi häired:

Ägeda siiriku-peremehe vastu-reaktsiooni (a-GVHD) esinemisandmeid koguti allogeensetelt patsientidelt ($n = 28$). Kokku koges a-GVHD-d 14 patsienti (50%). I-II astme a-GVHD esines 46,4%-l (13/28) ja III-IV astet 3,6%-l (1/28). Kroonilisest siiriku-peremehe-vastu reaktsioonist (c-GVHD) teatati siis, kui see oli surma põhjuseks: üks patsient suri 13 kuud pärast siirdamist.

Infektsioonid ja infestatsioonid:

89%-l patsientidest (49/55) esines infektsioone (dokumenteeritud või dokumenteerimata palavikuga neutropeeniat). 76%-l patsientidest hinnati seda kergeks või mõõdukaks.

Maksa ja sapiteede häired

3. astme transaminaaside taseme tõusu esines 24%-l patsientidest. Veene okluseeriv haigus (*Veno occlusive disease*, VOD) ilmnas 15% (4/27) autoloogsetest ja 7% (2/28) allogeensetest patsientidest. Ilmnenu VOD ei olnud surmaga lõppevad ega rasked ja kadusid kõigil juhtudel.

Busilvex'i kombineeritud kasutus fludarabiiniga (FB)

Täiskasvanud

Fludarabiiniga kombinatsioonis kasutatava Busilvex'i ohutusprofiili uurimiseks vaadati läbi madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimi kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete kohta avaldatud andmed. Nendes uuringutes anti 1574 patsiendile fludarabiini madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimina enne vereloome eellasrakkude siirdamist.

Ettevalmistava režiimi soovitud terapeutilisteks toimeteks olid müelosupressioon ja immunosupressioon ning neid ei peetud seega kõrvaltoimeteks.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Infektsioonide esinemine või oportunistlike nakkustekitajate reaktivatsioon näitab peamiselt ettevalmistavat režiimi saava patsiendi immuunseisundit.

Kõige sagedamad nakkuslikud kõrvaltoimed olid tsütomegaloviiruse (CMV) reaktivatsioon [vahemikus 30,7...80,0%], Epstein-Barri viiruse (EBV) reaktivatsioon [vahemikus 2,3...17,2%].

Seedetrakti häired

Iivelduse ja oksendamise kõrgeim esinemissagedus oli 59,1% ja stomatiidil 11%.

Neeru ja kuseteede häired

Fludarabiini immunosupressiivse toime tõttu võivad ettevalmistavad režiimid fludarabiiniga pärast siirdamist olla seotud oportunistlike infektsioonide suurema esinemissagedusega. 2 nädalat pärast siirdamist esinev hilise algusega hemorraagiline tsüstiit on tõenäoliselt seotud viirusinfektsiooni või reaktivatsiooniga. Hemorraagilise tsüstiidi (sh viirusinfektsiooni põhjustatud hemorraagiline tsüstiit) juhtumid jäid 16 ja 18,1% vahele.

Maksa ja sapiteede häired

Teatati VOD-st vahemikus 3,9...15,4%.

Uuriti ka raviga seotud või mitteretsidiivset suremust kuni 100 päeva pärast siirdamist, vaadates läbi kliiniliste uuringute avaldatud andmed. Neid arvestati kui surmasid, mille põhjuseks ei olnud pärast vereloome eellasrakkude siirdamist tekkinud teised kõrvaltoimed ega peamise hematoloogilise maliigse haiguse retsidiiv/progressioon.

Raviga seotud või mitteretsidiivsete surmade kõige sagedamad põhjused olid infektsioon/sepsis, GVHD, kopsuhaigused ja organipuudulikkus.

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt esinev ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Turuletulekujärgsete uuringute käigus teatatud kõrvaltoimed on tabelisse lisatud tulpa „teadmata“.

Busilvex'i kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidi või melfalaaniga

Nii täiskasvanutel kui ka lastel esinenud kõrvaltoimed, millest on teatatud enam kui ühel üksikjuhul, on alljärgnevalt loetletud organisüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit Farüngiit			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia Trombotsütopeenia Febriilne neutropeenia Aneemia Pantsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired	Allergiline reaktsioon			
Sisesekretsiooniai- d				Hüpogonadism **
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüperglükeemia Hüpokaltseemia Hüpokaleemia Hüpomagneseemia Hüpfosfateemia	Hüponatreemia		
Psühhiaatrilised häired	Ärevus Depressioon Unetus	Segasus	Deliirium Närvilisus Hallutsinatsioonid Agiteeritus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus		Krambid Entsefalopaatia Ajuverejooks	

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Silma kahjustused				Katarakt Sarvkesta õhenemine Silmaläätse häired ***
Südame häired	Tahhükardia	Arütmia Kodade virvendus Kardiomegaalia Perikardi efusioon Perikardiit	Ventikulaarsed ekstrasüstolid Bradükardia	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon Hüpotensioon Tromboos Vasodilatatsioon		Reiearteri tromboos Kapillaarläbilask e sündroom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldamine Epistaksis Köha Luksumine	Hüperventilatsioon Hingamisseiskus Alveolaar- verejooksud Astma Atelektaas Pleura efusioon	Hüpoksia	Interstitsiaalne kopsuhaigus **
Seedetrakti häired	Stomatiit Kõhulahtisus Kõhuvalu Iiveldus Oksendamine Düspepsia Astsiit Kõhukinnisus Pärakuvaevus	Hematomees Iileus Ösofagiit	Seedetrakti verejooks	Hammaste hüoplaasia**
Maksa ja sapiteede häired	Hepatomegaalia Kollatõbi	Maksa veene okluseeriv haigus*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Pruriit Alopeetsia	Naha ketendus Erüteem Pigmentatsioonihäi re		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Müalgia Seljavalu Artralgia			
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria Oliguuria	Hematuuria Mõõdukas neerupuudulikkus		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Enneaegne menopaus Ovariaalne puudulikkus* *

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Asteenial Külmatunne Rindkere valu Turse Üldine turse Valu Valu või põletik süstimiskohas Mukosiit			
Uuringud	Transaminaaside taseme tõus Bilirubiini taseme tõus GGT tõus Alkaalse fosfataasi tõus Kehakaalu tõus Ebanormaalsed hingamiskahinad Kreatiniini tõus	Uurea tõus Väljutusfraktsiooni vähenemine		

*Maksa veene okluseeriv haigus on sagedasem lapseelises elanikkonnas

**Teavitatakse IV busulfaani puudutavas kirjanduses

***Teavitatakse suukaudselt manustatud busulfaani puudutavas kirjanduses

Busilvex'i kombineeritud kasutus fludarabiiniga

Järgmises tabelis toodud kõrvaltoimete sagedus on määratud madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimi kliinilistes uuringutes, kus oli fludarabiiniga ravitud populatsioon selgelt identifitseeritud, avaldatud kõige kõrgema täheldatud esinemissageduse järgi, olenemata busulfaani manustamisgraafikutest ja tulemusnäitajatest. Allpool on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel toodud kõrvaltoimed, mille puhul on teatatud rohkem kui ühest üksikjuhtumist.

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata*
Infektsioonid ja infestatsioonid	Viirusinfektsioon CYM-i reaktivatsioon EBV reaktivatsioon Bakteriaalne infektsioon	Invasiivne seeninfektsioon Kopsuinfektsioon	Ajuabstsess Tselluliit Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired			Febrilne neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoalbumineemia Elektrolüütide häired Hüperglükeemia		Anoreksia
Psühhiaatrilised häired			Ärevus Segasus seisund Hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired		Peavalu Närvisüsteemi häired [pole mujal klassifitseeritud]	Ajuverejooks Entsefalopaatia
Südame häired			Kodade virvendus
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kopsuverejooks	Hingamisseiskus

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata*
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus Stomatiit		Seedetrakti verejooks Hammaste hüpoplaasia*
Maksa ja sapiteede häired	Maksa veene okluseeriv haigus		Kollatõbi Maksahaigused
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	
Neerude ja kuseteede häired	Hemorraagiline tsüstiit**	Neerukahjustus	Oliguuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Mukosiit		Asteenia Ödeem Valu
Uuringud	Transaminaaside taseme tõus Bilirubiini taseme tõus Alkaalse fosfataasi taseme tõus	Kreatiniini tõus	Laktaatdehüdrogenaasi tõus veres Kusihappe tõus veres Uurea tõus veres GGT tõus Kehakaalutõus

* Teatatud turuletulekujärgse kogemuse käigus.

** Kaasa arvatud viirusinfektsiooni põhjustatud hemorraagiline tsüstiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [N lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Peamiseks toksiliseks toimeks on raske müeloaplaasia ja pantsütopeenia, kuid kahjustada võivad ka kesknärvisüsteem, maks, kopsud ja seedetrakt.

Muid Busilvex'i antidoote peale vereloome eellasrakkude siirdamise pole teada. Vereloome eellasrakkude siirdamise puudumisel kujutab Busilvex'i soovitatav annus endast busulfaani üledoosi. Hematoloogilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida ja meditsiinilise näidustuse korral tuleb rakendada jõulisi toetusmeetmeid.

Kahel korral on teatatud, et busulfaan on dialüüsitav, seepärast tuleb üleannustamise korral kaaluda dialüüsi. Kuna busulfaani metabolism toimub konjugatsioonis glutatiooniga, võib kaaluda glutatiooni manustamist.

Tuleb arvestada, et Busilvex'i üleannustamine suurendab ka DMA ohtu. Inimeste puhul on peamiseks toksiliseks tagajärgedeks hepatotoksikoos ja mõjud kesknärvisüsteemile. Kõigile tõsisematele kõrvaltoimetele eelnevad muudatused kesknärvisüsteemis. Spetsiifilist antidooti DMA üleannustamise vastu ei ole teada. Üleannustamise korral hõlmab hooldus üldtoetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütotoksilised preparaadid (alküülsulfonaadid), ATC-kood: L01AB01

Toimemehhanism

Busulfaan on tõhus tsütotoksiline ja bifunktsionaalne alküüliv preparaas. Vesikeskkonnas tekitab metaansulfonaadi rühmade vabanemine süsinikioone, mis suudavad alküülida DNAd, mida peetakse selle tsütotoksilise toime tõttu oluliseks bioloogiliseks mehhanismiks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Busilvex'i kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidiga

Täiskasvanud

Andmed Busilvex'i ohutuse ja efektiivsuse kohta kombineerituna tsüklofosfamiidiga BuCy2 režiimis enne tavapärasest allogeenset ja/või autoloogset HPTC-d pärinevad kahest kliinilisest uuringust (OMC-BUS-4 ja OMC-BUS-3).

Viidi läbi kaks prospektiivset avatud, II faasi uuringut hematoloogilisi haigusi põdevatel patsientidel, kellest enamikul oli kaugelearenenud haigus.

Hõlmatud haiguste hulgas oli äge leukeemia pärast esimest remissiooni, esimeses või järgnevas retsidiivis, esimeses remissioonis (suur risk) või induktsioonihäiretes; krooniline müeloidne leukeemia kroonilises või hilises staadiumis; esmane ravile raskesti alluv või resistentne retsidiivne Hodgkini tõbi või mitte-Hodgkini lümfoom ning müelodüsplastiline sündroom.

Patsiendid said kokku 16 annust busulfaani infusioonina annuses 0,8 mg/kg iga 6 tunni järel, millele järgnes tsüklofosfamiid annusega 60 mg/kg üks kord päevas kahe päeva jooksul (ByCy2 režiim). Esmasteks efektiivsuse parameetriteks nendes uuringutes olid müeloablatsioon, omaksvõtmine, retsidiiv ja elulemus.

Mõlema uuringu puhul said kõik patsiendid 16/16 annuselisel režiimil Busilvex'i. Ühegi patsiendi ravi ei katkestatud Busilvex'iga seotud kõrvaltoimete tõttu.

Kõigil patsientidel esines tugev müelosupressioon. Aeg, mis kulus suurema kui $0,5 \times 10^9/l$ absoluutse neutrofiilide arvu (ANC) saamiseks, oli 13 päeva (vahemikus 9...29 päeva) allogeensete patsientide puhul (OMC-BUS 4) ja 10 päeva (vahemikus 8...19 päeva) autoloogsete patsientide puhul (OMC-BUS 3). Kõikidele uuritud patsientidele oli tehtud siirdamine. Primaarset või sekundaarset äratõukereaktsiooni ei esinenud. Üldine suremus ja mitteretsidiivne suremus enam kui 100 päeva pärast siirdamist oli 13% (8/61) ja allogeense siirdamise patsientide puhul 10% (6/61). Sama perioodi vältel ei esinenud autoloogsete patsientide puhul ühtki surmajuhtumit.

Lapsed

Andmed Busilvex'i ohutuse ja efektiivsuse kohta kombineerituna tsüklofosfamiidiga BuCy4 režiimis või melfalaaniga BuMel režiimis enne tavapärasest allogeenset ja/või autoloogset HPTC-d pärinevad kliinilisest uuringust F60002 IN 101 G0.

Patsientidel kasutati lõigus 4.2 mainitud annuseid.

Kõigil patsientidel esines tugev müelosupressioon. Aeg, mis kulus suurema kui $0,5 \times 10^9/l$ absoluutse neutrofiilide arvu (ANC) saamiseks, oli 21 päeva (vahemikus 12...47 päeva) allogeensete patsientide puhul ja 11 päeva (vahemikus 10...15 päeva) autoloogsete patsientide puhul. Kõigile lastele oli tehtud siirdamine. Primaarset või sekundaarset äratõukereaktsiooni ei esinenud. 93%-l allogeensetest patsientidest ilmnes täielik kimäärsus. Režiimiga seotud suremust 100 päeva jooksul pärast siirdamist ja kuni ühe aasta jooksul pärast siirdamist ei esinenud.

Busilvex'i kombineeritud kasutus fludarabiiniga

Täiskasvanud

Busilvex'i ohutuse ja efektiivsuse andmed kasutamise kohta kombinatsioonis fludarabiiniga enne allogeenset HPTC-d pärinevad kirjanduse ülevaatest, mis käsitles 7 avaldatud uuringut, kus osales 731 müeloidse ja lümfoidse maliigse haigusega patsienti ning mis käsitlesid intravenoosse busulfaani kasutust, mida manustati infusioonina üks kord päevas, mitte nelja annusena päevas.

Patsientidele anti ettevalmistavat režiimi, mis põhines fludarabiini manustamisel kohe pärast busulfaani 3,2 mg/kg päevast annust (üks kord päevas) 2 või 3 järjestikuse päeva jooksul. Busulfaani koguanus patsiendi kohta jäi 6,4 ja 9,6 mg/kg vahele.

Fludarabiini kombinatsioon tagas piisava müeloablatsiooni, mida moduleeriti ettevalmistava režiimi intensiivsusega, muutes busulfaani infusiooni päevade arvu. Enamikus uuringutes teatati kiirest ja täielikust omaksvõtmisest 80...100%-l patsientidest. Suuremas osas kirjanduses teatati doonori täielikust kimäärsusest pärast 30. päeva 90...100%-l patsientidest. Pikaajalised tulemused kinnitasid, et efektiivsus säilis ootamatute mõjudeta.

Kättesaadavaks on saanud hiljuti lõppenud prospektiivse mitmekeskuselise teise faasi uuringu andmed, kus osales 80 patsienti vanuses 18...65 aastat, kellel olid diagnoositud erinevad hematoloogilised maliigsed haigused ja keda raviti allo-HCT-ga fludarabiini (3 päeva Busilvex'i) madalama intensiivsusega ettevalmistava režiimiga. Selles uuringus esines omaksvõtmine kõigil patsientidel peale ühe ja mediaanväärtusega 15 (vahemikus 10...23) päeva pärast allo-HCT-d. Neutrofiilide taastumise kumulatiivne esinemissagedus 28. päeval oli 98,8% (usaldusintervall 95%, 85,7...99,9%). Trombotsüütide omaksvõtmine ilmnes mediaanväärtusega 9 päeva (vahemikus 1...16) pärast allo-HCT-d.

2-aastase üldise elulemuse määr oli 61,9% (usaldusintervall 95%, 51,1...72,7%). 2 aasta pärast oli mitteretsidiivse suremuse kumulatiivne esinemissagedus 11,3% (usaldusintervall 95%, 5,5...19,3%) ja retsidiivsus või progressioon pärast allo-HCT-d oli 43,8% (usaldusintervall 95%, 31,1...55,7%). Kaplan-Meieri DFS-i hinnang oli kahe aasta pärast 49,9% (usaldusintervall 95%, 32,6...72,7%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuritud on Busilvex'i farmakokineetikat. Biotransformatsiooni kohta esitatud informatsioon rajaneb suukaudselt manustataval busulfaanil.

Farmakokineetika täiskasvanutel

Imendumine

Intravenoosse busulfaani farmakokineetikat uuriti 124 hinnatava patsiendi puhul pärast kokku 16 annuse 2-tunniseid intravenoosseid infusioone nelja päeva jooksul. Annuse kohene ja täielik kättesaadavus saavutatakse pärast busulfaani intravenoosset infusiooni. Samasugust verepilti võis näha siis, kui võrreldi suukaudset ja intravenoosset busulfaani (vastavalt 1 mg/kg ja 0,8 mg/kg) saavate täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioonide. Rahvastiku farmakokineetilise analüüsi puhul, mida teostati 102 patsiendi suhtes, nähtus busulfaani suhtes madal patsientide vaheline (CV = 21%) ja – sisene (CV = 12%) variaablus.

Jaotumine

Jaotumise lõppkogus V_z oli vahemikus 0,62...0,85 l/kg.

Busulfaani kontsentratsioonid seljaajuvedelikus on võrreldavad kontsentratsioonidega plasmas, kuigi sellised kontsentratsioonid on tõenäoliselt antineoplastiliseks toimeks ebapiisavad.

Pöörduv seondumine plasmavalkudega oli umbes 7%, kusjuures pöördumatu seondumine peamiselt albumiiniga oli umbes 32%.

Biotransformatsioon

Busulfaani metabolism toimub peamiselt konjugatsiooniga glutatiooniga (spontaanselt ja glutatioon-S-transferaasi vahendusel). Seejärel toimub glutatioonkonjugaadi edasine metabolism oksüdatsiooni teel maksas. Arvatakse, et mitte ükski metaboliitidest ei soodusta efektiivsust ega toksilisust.

Eritumine

Kogukliirens plasmas jääb vahemikku 2,25...2,74 ml/minutis/kg. Lõplik poolväärtusaeg on vahemikus 2,8...3,9 tundi.

Umbes 30% manustatud annusest eritub uriini kaudu 48 tunni jooksul koos 1% busulfaaniga muutumatul kujul. Eritumine rooja kaudu on tühine. Pöördumatu seondumine valguga võib seletada mittetäielikku taastumist. Välistatud ei ole pikatoimeliste metaboliitide panus.

Lineaarsus/mittelineaarsus Annusega proportsionaalne ravimiga kokkupuute kasv ilmnes pärast intravenooset busulfaani kuni 1 mg/kg.

Võrreldes režiimiga, mille käigus manustatakse päevas neli annust, esineb ühe päevase annusega režiimi puhul järjestikuste manustamiste vahel kõrgem maksimaalne kontsentratsioon, ravimi akumulatsiooni ei esine ja toimub väljauhtmine (busulfaani kontsentratsioon ei satu ringlusse). Kirjanduse ülevaate alusel saab võrrelda PK-seeriaid, mis tehti kas samas uuringus või erinevates uuringutes ja näitasid muutumatuid annusest sõltumatuid PK-parameetreid, olenemata annusest või manustamisgraafikust. Võib eeldada, et busulfaani soovitatud intravenoosne annus, mis manustati kas ühe (3,2 mg/kg) või 4 infusioonina (0,8 mg/kg), tagas samaväärse sisalduse plasmas, mille erinevus nii patisnetide vahel kui samal patsiendil oli sarnane. Selle tulemusel ei muudeta intravenoosse busulfaani AUC kontrollimist terapeutiliste akende piires ja kirjeldatud on kahe graafiku sarnane eesmärgipärane toime.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Busulfaani käsitlev kirjandus viitab AUC terapeutilisele aknale vahemikus 900...1500 µmol/L.min. ühe manustamise kohta (samaväärne päevase sisaldusega vahemikus 3600...6000 µmol/l.min). Kliinilistes katsetes intravenoosse busulfaaniga, mida manustati 0,80 mg/kg neli korda päevas) oli 90% patsientide AUC allpool AUC ülemist piiri (1500 µmol/L.min) ja vähemalt 80% jäi eesmärgiks seatud terapeutilisse aknasse (900...1500 µmol/L.min). Sarnase eesmärgi saavutab päevase sisaldusega 3600–6000 µmol/l.min pärast 3,2 mg/kg intravenoosse busulfaani ühekordset manustamist.

Erivajadustega patsiendid

Maksa- või neerukahjustus

Neeru talitlushäire mõju intravenoosse busulfaani toimele pole hinnatud.

Maksa talitlushäire mõjusid intravenoosse busulfaani toimele pole hinnatud. Siiski võib sellel osal rahvastikust esineda suurem maksatoksikoosi oht.

Olemasolevatest andmetest intravenoosse busulfaani kohta ei ilmne vanuse mõju busulfaani kliirensile üle 60-aastaste patsientide puhul.

Lapsed

Lastel vanuses < 6 kuud kuni 17 aastat on täheldatud kliirensi pidevat varieerumist vahemikus 2,52 kuni 3,97 ml/minutis/kg kohta. Lõplik poolväärtusaeg oli vahemikus 2,24 kuni 2,5 tundi. Plasmakontsentratsioonide patsientidevaheline ja samal patsiendil varieerumine oli vastavalt vähem kui 20% ja 10%.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viidi läbi 205 lapsest koosnevas kohordis, kus lapsed jagunesid adekvaatselt kehakaalu (3,5–62,5 kg), bioloogiliste ja haiguse (hea- ja pahaloomuline) omaduste põhjal, mistõttu oli kohort HPCT-d läbivate laste suure heterogeensuse suhtes väga esinduslik. See uuring näitas, et kehakaal oli peamine kovariaat, mis seletas busulfaani farmakokineetilist variatiivsust laste keha suurusest ja vanusest enam. Lastele soovitatav annus, mis on toodud üksikasjalikult lõigus 4.2, võimaldas 70% kuni 90% vähemalt 9 kg kaaluvatel lastel saavutada terapeutiline kontsentratsioon (900-1500 µmol/L.min). Suuremat variatiivsust täheldati siiski alla 9 kg kaaluvate laste puhul, kellest 60% saavutasid terapeutilise kontsentratsiooni (900-1500 µmol/L.min). 40% alla 9 kg kaaluvatest lastest, kes jäid sihtvahemikust välja, jagunes UAC võrdselt sihtpiirist allapoole ja ülespoole jäänute vahel, nt 20% iga < 900 ja > 1500 µmol/L.min kohta vastavalt 1 mg/kg. Seda arvestades võib alla 9 kg kaaluvatel lastel parandada busulfaani toimet, kui jälgida busulfaani sisaldust plasmas (ravimi terapeutiline monitooring) annuse kohandamise eesmärgil, eriti väga väikeste laste ja vastsündinute puhul.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

II faasi uuringutes kõikidel patsientidel saavutatud edukas siirdamine näitab AUC sihtvahemiku sobivust. VOD esinemine ei olnud seotud ülemäärase kontsentratsiooniga. Farmakokineetika ja farmakodünaamika vahelist suhet täheldati stomatiidi ja AUC vahel autoloogilistel patsientidel ning bilirubiini tõusu ja AUC vahel autoloogiliste ja allogeensete patsientide kombineeritud analüüsis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Busulfaan tekitab geenimutatsioone ja kromosoomianomaaliaid. Busulfaan oli mutageenne *Salmonella typhimurium*'i, *Drosophila melanogaster*'i ja odra puhul. Busulfaan stimuleeris kromosoomiaberratsioone *in vitro* (närilise ja inimrakk) ja *in vivo* (närilised ja inimesed). Suukaudset busulfaani saavate patsientide rakkudes on täheldatud mitmesuguseid kromosoomi aberratsioone.

Busulfaan kuulub nende ainete klassi, mis on toimetehhanismi alusel potentsiaalselt kantserogeensed. Inimuuringute andmete alusel on IARC klassifitseerinud busulfaani inimkantserogeeniks. Maailma Tervishoiuorganisatsioon on teinud järelduse, et busulfaani ja vähi vahel on põhjuslik seos. Loomkatsete andmed toetavad arvamust busulfaani kantserogeensuse kohta. Busulfaani intravenoosne manustamine hiirtele suurendas märgatavalt tüümuse ja munasarja kasvajate esinemissagedust.

Busulfaan on rottide, hiirte ja küülikute puhul teratogeenne. Ala- ja väärarengute hulgas olid luu- ja lihaskonna olulised muutused, kehakaalu ja -suuruse kasv. Tiinete rottide puhul tekitas busulfaan steriilsust nii isastel kui emastel järglastel seoses suguvõimeliste rakkude puudumisega munandites ja munasarjades. Näriliste puhul tekitab busulfaan steriilsust. Busulfaan vähendas emastel rottidel ootsüüte ja stimuleeris isaste rottide ja hamstrate steriilsust.

DMA korduvannused tekitasid maksatoksikoosi tunnuseid; esimeseks olid suurenemised seerumi kliinilistes ensüümides, järgnesid histopatoloogilised muudatused hepatotsüütides. Suuremad annused võivad tekitada maksanekroosi ja maksakahjustus võib järgneda ka ühekordsele suurele annusele.

DMA on rottide puhul teratogeenne. Organogeneesi ajal manustatud DMA annused 400 mg/kg päevas põhjustasid olulisi arenguanomaaliaid. Väärarengute hulgas olid tõsised südame- ja/või suured veresoonkonnaanomaaliad: tavaline *truncus arteriosus* ja *ductus arteriosus*'e puudumine, kopsutüve ja –arterite ahenemine, südame intraventrikulaarsed defektid. Muude sagedaste anomaaliatega hulgas on hundikurk, anasarka ning selgroo ja roiete skeletianomaaliad. DMA vähendab isas- ja emasnäriliste fertiilsust. Ühekordne nahaalune annus 2,2 g/kg kohta, mis manustati 4. tiinuspäeval, katkestas tiinuse 100% uuritud hamstritest. Rottide puhul põhjustas 9 päeva vältel rottidele manustatud DMA annus 450 mg/kg päevas inaktiivset spermatogeneesi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dimetüülatsaatamiid
Makrogool 400.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Sobimatuse tõttu ei tohi Busilvexi infusioonil kasutada polükarbonaati sisaldavaid komponente.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaalid: 3 aastat

Lahjendatud lahus

Keemilist ja füüsikalist püsivust kasutamisel pärast lahjendamist 5% glükoosi- või 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses (9 mg/ml) on tõendatud:

- 8 tundi (sh lahjendamisaeg) pärast lahjendamist, kui seda säilitatakse temperatuuril $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$;
- 12 tundi pärast lahjendamist, kui seda säilitatakse temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ ja sellele järgneva 3 tunni jooksul temperatuuril $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ (sh lahjendamisaeg).

Mikrobioloogia seisukohalt tuleb toodet kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegsete säilitusaegade ja –tingimuste eest enne tarvitusele võtmist kasutaja ja tavaliselt ei ole need pikemad, kui ülalnimetatud tingimused, juhul kui ravim on lahjendatud kontrollitud ja kinnitatud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoidke külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$).

Lahjendamata ega lahjendatud lahust mitte hoida sügavkülmas.

Pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus, sisu ja kasutamise erivahendid

10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon läbipaistvates (I tüüpi) klaasviaalides koos butüülist kummikorgiga, mis on kaetud punakasviolette ümberpööratava alumiiniumist kattega. Mitmikpakk sisaldab 8 (2 neljast pakki) viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Busilvexi valmistamine

Tuleb järgida nõuetekohaseid vähivastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure.

Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarse voolamise turvakatte kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb Busilvex'i lahuse käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik:

- Soovitav on kasutada kaitseriietust ja kindaid.
- Kui Busilvex või lahjendatud Busilvex puutub kokku naha või limaskestadega, peske neid kohe hoolikalt veega.

Lahustatava Busilvex'i ja lahusti koguse arvutamine

Busilvex tuleb enne kasutamist lahustada kas 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Lahusti koguseks peab olema 10-kordne Busilvex'i kogus, mis kindlustab, et busulfaani kontsentratsioon lõppkontsentratsioonis on umbes 0,5 mg/ml. Näiteks:

Manustatava Busilvex'i ja lahusti kogust tuleb arvutada järgmiselt: patsiendi tarvis, kelle kehakaal on Y kg:

- Busilvex'i kogus:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml lahustatavat Busilvexi}$$

Y: patsiendi kehakaal kilogrammides

D: Busilvex'i annus (vt lõik 4.2)

- Lahusti kogus:

$(A \text{ ml Busilvex'i}) \times (10) = B \text{ ml lahustit}$

Lõpliku infusioonilahuse valmistamiseks tuleb (A) ml Busilvex'i lisada (B) ml lahustile (kas 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahusele või 5% glükoosi süstelahusele).

Infusioonilahuse valmistamine

- Busilvex tuleb meditsiinipersonali poolt ette valmistada kasutades steriilset ülekandetehnikat. Kasutades nõelaga varustatud süstalt, mis ei ole polükarbonaadist:
 - viaalist tuleb eemaldada väljaarvutatud kogus Busilvex'i,
 - süstla sisu tuleb väljutada intravenoossesse kotti (või süstlasse), mis juba sisaldab valitud väljaarvutatud lahustikogust. Lisage alati Busilvex'i lahustile, mitte lahustit Busilvex'ile. Busilvex'i ei tohi panna intravenoossesse kotti, mis ei sisalda 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust või 5% glükoosi süstelahust.
- Valmistatud lahust tuleb segada põhjalikult, pöörates kotti mitu korda.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 0,5 mg busulfaani.

Lahustatud Busilvex on selge, värvitu lahus.

Kasutamisejuhend

Enne ja pärast iga infusiooni loputage püsikateetrit umbes 5 ml 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Infusioonitorustikku jäänud ravimiga ei tohi infusioonivoolikuid loputada, sest Busilvex'i kiiret infusiooni ei ole uuritud ja ei soovitata.

Kogu ettenähtud Busilvex'i annus tuleb manustada kahe või kolme tunni jooksul, olenevalt ettevalmistavast režiimist.

Väikesi koguseid võib manustada 2 tunni jooksul elektrilisi süstlaid kasutades. Sellisel juhul tuleks kasutada minimaalse eeltäitmisruumiga infusioonikomplekte (s.t 0,3–0,6 ml), mis täidetakse eelnevalt ravimilahusega enne tegelikku infusiooni Busilvex'iga ja loputatakse seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%-lise) süstelahusega või glükoosi (5%-lise) süstelahusega.

Busilvex'i ei tohi infundeerida koos teiste intravenoossete lahustega.

Sobimatuse tõttu ei tohi Busilvexi infusioonil kasutada polükarbonaati sisaldavaid komponente.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada tohib ainult selget, ilma võõrosakesteta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele tsütotoksiliste ravimite kohta.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/254/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09/07/2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08/07/2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D).
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn –Idron
F-64320
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

SINISE KASTIGA VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{Karp sisaldab kaheksa 10 ml viaali}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Busilvex 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
busulfaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 6 mg busulfaani ja annab pärast lahustamist 6 mg/ml busulfaani

3. ABIAINED

Iga viaal sisaldab dimetüülatseetamiidi, makrogool 400

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
Mitmikpakk: kaheksa (2 neljast pakki) 10 ml viaali.
60 mg/viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne (i.v)
Enne kasutamist tuleb lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitsege ettevaatlikult.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Vaadake infolehtelt lahjendatud ravimi kõlblikkusaega

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C)



10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
PRANTSUSMAA

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/254/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

SINISE KARBITA VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{Karp sisaldab neli 10 ml viaali}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Busilvex 6 mg/ml
busulfaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

60 mg

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kontsentraat
Neli 10 ml viaali. Mitmikkarbi üks komponentidest, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne (i.v)
Enne kasutamist tuleb lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/254/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

{10 ml 1. tüüpi klaasist viaal}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Busilvex 6 mg/ml steriilne kontsentraat
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 mg/10 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Busilvex 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
busulfaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Busilvex ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Busilvex'i kasutamist
3. Kuidas Busilvex'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Busilvex'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Busilvex ja milleks seda kasutatakse

Busilvex sisaldab aktiivset busulfaani, mis kuulub alküülivateks preparaatideks kutsutavate ravimite rühma. Busilvex hävitab enne siirdamist algse luuüdi.

Busilvex'i kasutatakse täiskasvanute, vastsündinute, laste ja noorukite puhul **siirdamiseelseks raviks**. Täiskasvanutel kasutatakse busilvex'i kombinatsioonis tsüklofosfamiidi või fludarabiiniga. Vastsündinutel, lastel ja noorukitel kasutatakse Busilvex'i kombinatsioonis tsüklofosfamiidi või melfalaaniga.

Te saate seda ettevalmistavat ravimit enne luuüdi või vereloome eellasrakkude siirdamist.

2. Mida on vaja teada enne Busilvex'i kasutamist

Busilvex'i ei tohi kasutada

- kui te olete busulfaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete rase või arvate, et võite rase olla.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Busilvex on tõhus tsütotoksiline ravim, mille tulemusel väheneb oluliselt vererakkude hulk. Soovitava annuse puhul on see soovitud toimeks. Seetõttu teostatakse hoolikat järelvalvet. On võimalik, et Busilvex'i kasutamine võib suurendada mõne teise pahaloomulise kasvaja tekkimise ohtu tulevikus.

Informeerige oma arsti:

- kui teil on mõni maksa-, neeru-, südame- või kopsuhaigus,
- kui teil on esinenud krampe,
- kui te kasutate praegu muid ravimeid.

Pärast vereloome tüvirakkude siirdamist, mille puhul on kasutatud antud ravimit kombinatsioonis teiste ravimitega, võivad tekkida väikestes veresoontes trombid.

Muud ravimid ja Busilvex

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Busilvex'il võib olla koostoime teiste ravimitega.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada siis, kui te kasutate itrakonasooli ja metronidasooli (kasutatakse teatud infektsiooniliikidega) või ketobemidooni (kasutatakse valuvaigistina) või deferasiroksi (ravim, mida kasutatakse liigse rauasisalduse eemaldamiseks kehast), sest see võib suurendada kõrvaltoimeid.

72 tundi enne või Busilvex'i manustamise ajal tuleb paratsetamooli kasutada ettevaatlikult.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Naised ei tohi rasedad olla Busilvex'iga ravimise ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi.

Enne ravi alustamist Busilvex'iga peavad naised imetamise lõpetama.

Kui ükskõik kumb partneritest saab Busilvex'i, tuleb kasutada piisavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Pärast busulfaaniga ravimist ei pruugi teil enam olla võimalik rasestuda. Kui te siiski soovite saada lapsi, peaksite seda arutama oma arstiga enne ravi algust. Samuti võib Busilvex kutsuda esile menopausi sümptomeid ja noorukiikka jõudmata tüdrukutel võib see takistada puberteedi algust.

Busilvex'iga ravitud meestel ei soovitata sigitada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda.

3. Kuidas Busilvex'i kasutada

Annus ja manustamine:

Busilvex'i annus arvutatakse kehakaalu järgi.

Kasutamine täiskasvanutel:

Busilvex'i kombineeritud kasutus tsüklofosfamiidiga

- Soovitatav Busilvex'i annus on 0,8 mg kehakaalu kilogrammi kohta.
- Iga infusioon kestab 2 tundi.
- Busilvex'i manustatakse iga 6 tunni järel neljal järjestikusel päeval enne siirdamist.

Busilvex'i kombineeritud kasutus fludarabiiniga

- Soovitatav Busilvex'i annus on 3,2 mg kehakaalu kilogrammi kohta.
- Iga infusioon kestab 3 tundi.
- Busilvex'i manustatakse kord päevas kahel või kolmel järjestikusel päeval enne siirdamist.

Kasutamine vastsündinutel, lastel ja noorukitel (0–17 aastat)

Soovitatav Busilvex'i annus kombineeritult tsüklofosfamiini või melfalaaniga põhineb kehakaalul ja on vahemikus 0,8–1,2 mg/kg.

- Iga infusioon kestab 2 tundi.
- Busilvex'i manustatakse iga 6 tunni järel neljal järjestikusel päeval enne siirdamist.

Ravimid enne Busilvex'i saamist:

Enne Busilvex'i saamist ravitakse teid

- krambivastaste ravimitega (fenütoiin või bensodiasepiinid), vältimaks krampe, ja
- antiemeetikutega, vältimaks oksendamist.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raskekujulised kõrvaltoimed:

Kõige tõsisemate Busilvex'iga ravimise või siirdamisprotseduuri kõrvaltoimete hulgas võivad olla ringlevate vererakkude vähenemine (ravimi ettenähtud toime, et valmistada teid ette siirdamisinfusiooniks), infektsioon, maksahäired, sh maksaveeni blokeerimine, äratõukehaigus (transplantaat ründab teie keha) ja kopsukomplikatsioonid. Teie arst jälgib regulaarselt teie verepilti ja maksaensüüme, et neid kõrvaltoimeid avastada ja ohjata.

Täiendavate kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda enam kui 1-l patsiendil 10-st):

Veri: ringlevate (punaste ja valgete) vererakkude ja vereliistakute vähenemine. **Infektsioonid.**

Närvisüsteem: unetus, ärevus, pearinglus ja depressioon. **Toitumine:** isutus, magneesiumi, kaltsiumi, naatriumi, fosfaadi, albumiini vähenemine veres ja veresuhkru suurenemine. **Süda:** pulsisageduse tõus, vererõhu tõus või alanemine, vasodilatatsioon (veresoonte läbimõõdu suurenemine) ja trombid.

Hingamine: hingeldus, eritis ninast (riniit), kurguvalu, köha, luksumine, ebanormaalsed hingamishelid. **Seedetrakt:** iiveldus, suulimaskestapõletik, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõrvetised, pärapuukärv, vesikõht. **Maks:** maksa suurenemine, kollatõbi, maksaveeni sulgumine. **Nahk:** lööve, sügelus, juuksekadu. **Lihased ja luud:** selja-, lihase- ja liigesevalu. **Neerud:** kreatiniiniierituse suurenemine, ebamugavustunne urineerimisel, uriinikoguse vähenemine ja veri uriinis. **Üldine:** palavik, peavalu, nõrkus, külmatus, valu, allergiline reaktsioon, turse, üldine valu või põletik süstimiskohas, valu rindkeres, limaskestapõletik. **Uuringud:** maksaensüümide taseme tõus ja kehakaalu suurenemine.

Sage (võib esineda kuni 1-l patsiendil 10-st):

Närvisüsteem: segasus, närvisüsteemi häired. **Toitumine:** madal naatriumitase veres. **Süda:** südamerütmi muutused ja kõrvalekalded, vedeliku kogunemine või põletik südame ümbruses, südame jõudluse vähenemine. **Hingamine:** kiirenenud hingamisrütm, hingamisseiskus, alveoolide verejooksud, astma, väikeste kopsuosade kollaps, vedeliku kogunemine kopsu ümber. **Seedetrakt:** söögitoru limaskestapõletik, sooleparalüüs, veriokse. **Nahk:** naha värvimuutus, nahapunetus, naha ketendus. **Neerud:** lämmastikuühendite koguse suurenemine vereringes, mõõdukas neerupuudulikkus, neeruhaigused.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l patsiendil 100-st):

Närvisüsteem: deliirium, närvilisus, hallutsinatsioonid, rahutus, ebanormaalne ajutegevus, ajuverejooks ja krambid. **Süda:** reiearteri tromb, lisasüdamelöögid, pulsisageduse vähenemine, difuusne vedelikuleke kapillaaridest (väikestest veresoontest). **Hingamine:** hapnikusisalduse vähenemine veres. **Seedetrakt:** kõhu- ja/või sooleverejooks.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Sugunäärmete düsfunktsioon

Silmaläätse häired, sealhulgas silmaläätse hägustumine (katarakt) ja hägune nägemine (sarvkesta õhenemine). Menopausile omased sümptomid ja naiste viljatus

Ajuabtsess, nahapõletik, üldine infektsioon

Maksahaigused

Laktaatdehüdrogenaasi tõus veres

Kusihappe ja uurea tõus veres

Hammaste puudulik areng

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Busilvex'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA}..

Avamata viaalid:

Hoidke külmkapis (2 °C...8 °C).

Lahjendatud lahus:

Pärast lahjendamist 5% glükoosis või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidis on lahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust näidatud (kaasa arvatud infusiooni aeg) 8 tundi säilitades temperatuuril $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ või 12 tundi pärast lahjendamist säilitades temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, millele järgneb 3 tundi säilitamist temperatuuril $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kaasa arvatud infusiooni aeg).

Mitte hoida sügavkülmas.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Busilvex sisaldab

- Toimeaine on busulfaan. Üks ml kontsentrati sisaldab 6 mg busulfaani (60 mg viaalis). Pärast lahjendamist: üks ml lahust sisaldab umbes 0,5 mg busulfaani.
- Abiained on dimetüülasetamiid ja makrogool 400.

Kuidas Busilvex välja näeb ja pakendi sisu

Busilvex koosneb infusioonilahuse kontsentradiist ja tarnitakse läbipaistvates klaasviaalides, iga viaal sisaldab 60 mg busulfaani.

Busilvex on saadaval mitmikpakina, mis koosneb 4 viaali sisaldavast 2 pakist.

Lahustatud Busilvex on selge, värvitu lahus.

Müügiloa hoidja

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Prantsusmaa

Tootja

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

VALMISTAMISJUHEND

Busilvex 6 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati

Busulfaan

Enne Busilvex'i valmistamist ja manustamist lugege käesolevat juhendit.

1. PAKENDAMINE

Busilvex tarnitakse selge värvitu lahusena 10 ml läbipaistvates (I tüübi) klaasviaalides. Enne manustamist tuleb Busilvex lahjendada.

2. SOOVITUS OHUTUKS KÄSITSEMISEKS

Tuleb järgida nõuetekohaseid vähivastaste ravimite käsitlemis- ja hävitamisprotseduure.

Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad aseptiliste tehnikate ranget järgimist, eelistatavalt vertikaalse laminaarse voolamise turvakatte kasutamist.

Nii nagu teistegi tsütotoksiliste ühendite puhul, tuleb Busilvex'i lahuse käsitlemisel ja valmistamisel olla ettevaatlik:

- Soovitatav on kasutada kaitseriietust ja kindaid.
- Kui Busilvex või lahjendatud Busilvex puutub kokku naha või limaskestadega, peske neid kohe hoolikalt veega.

Lahustatava Busilvex'i ja lahusti koguse arvutamine

Busilvex tuleb enne kasutamist lahustada kas 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Lahusti koguseks peab olema 10-kordne Busilvex'i kogus, mis kindlustab, et busulfaani kontsentratsioon lõppkontsentraadis on umbes 0,5 mg/ml.

Manustatava Busilvex'i ja lahusti kogust tuleb arvutada järgmiselt: patsiendi tarvis, kelle kehakaal on Y kg:

- Busilvex'i kogus:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml lahustatavat Busilvex'i}$$

Y: patsiendi kehakaal kilogrammides

D: Busilvexi annus (vt lõik 4.2)

- Lahusti kogus:

$$(A \text{ ml Busilvexi}) \times (10) = B \text{ ml lahustit}$$

Lõpliku infusioonilahuse valmistamiseks tuleb (A) ml Busilvex'i lisada (B) ml lahustile (kas 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahusele või 5% glükoosi süstelahusele).

Infusioonilahuse valmistamine

Busilvexi peab ette valmistama meedik kasutades steriilset ülekandetehnikat.

- Kasutades nõelaga varustatud süstalt, mis ei ole polükarbonaadist:
 - väljaarvutatud kogus Busilvex'i tuleb viaalist välja võtta,
 - süstla sisu tuleb väljutada intravenoossesse kotti (või süstlasse), mis juba sisaldab valitud lahusti väljaarvutatud kogust. Busilvex'i tuleb alati lisada lahustile, mitte lahustit Busilvex'ile. Busilvex'i ei tohi panna intravenoossesse kotti, mis ei sisalda 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahust või 5% glükoosi süstelahust.
- Lahust tuleb segada põhjalikult, pöörates kotti mitu korda.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 0,5 mg busulfaani.

Lahustatud Busilvex on selge, värvitu lahus.

Kasutamisingihend

Enne ja pärast iga infusiooni loputage püsikateetrit umbes 5 ml 0,9% naatriumkloriidi (9 mg/ml) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega.

Infusioonitorustikku ei tohi loputada üle jäänud ravimiga, sest Busilvex'i kiiret infusiooni ei ole uuritud ja ei soovitata.

Kogu ettenähtud Busilvex'i annus tuleb manustada kahe või kolme tunni jooksul, olenevalt ettevalmistavast režiimist.

Väikesi koguseid võib manustada 2 tunni jooksul elektrilisi süstlaid kasutades. Sellisel juhul tuleks kasutada minimaalse eeltäitmisruumiga infusioonikomplekte (s.t 0,3–0,6 ml), mis täidetakse eelnevalt ravimilahusega enne tegelikku infusiooni Busilvex'iga ja loputatakse seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%-lise) süstelahusega või glükoosi (5%-lise) süstelahusega.

Busilvex'i ei tohi infundeerida koos teiste intravenoossete lahustega.

Sobimatuse tõttu ei tohi Busilvexi infusioonil kasutada polükarbonaati sisaldavaid komponente.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada tohib ainult selget, ilma vöörosakesteta lahust.

Säilitamistingimused

Avamata viaalid:

Hoidke külmkapis (2 °C...8 °C).

Lahjendatud lahus:

Pärast lahjendamist 5% glükoosis või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidis on lahuse keemilist ja füüsikalist stabiilsust näidatud (kaasa arvatud infusiooni aeg) 8 tundi säilitades temperatuuril 20 °C ± 5 °C või 12 tundi pärast lahjendamist säilitades temperatuuril 2 °C...8 °C, millele järgneb 3 tundi säilitamist temperatuuril 20 °C ± 5 °C (kaasa arvatud infusiooni aeg).

Mikrobioloogia seisukohalt tuleb lahjendatud lahust kohe kasutada.

3. NÕUETEKOHANE HÄVITAMISPROTSEDUUR

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele tsütotoksiliste ravimite kohta.