

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Busilvex 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna (*busulfan*) (60 mg/ 10 ml).

Pēc atšķaidīšanas: 1 ml šķīduma satur 0,5 mg busulfāna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Busilvex ar tam sekojošu ciklofosfamīdu (BuCy2) ir indicēts sagatavojošai terapijai pirms standarta asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*haemotopoetic progenitor cell transplantation* - HPCT) pieaugušajiem, kad kombinētā terapija tiek uzskatīta par vislabāko iespējamo izvēli.

Busilvex pēc fludarabīna (FB) lietošanas ir indicēts sagatavojošai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) pieaugušajiem, kas ir kandidāti samazinātas intensitātes sagatavojošās (RIC) terapijas saņemšanai.

Busilvex ar tam sekojošu ciklofosfamīdu (BuCy4) vai melfalanu (BuMel) ir indicēts sagatavojošai terapijai pirms standarta asinsrades cilmes šūnu transplantācijas bērniem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Busilvex ievadīšana pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas jāveic speciālista uzraudzībā, kam ir pieredze sagatavojošās terapijas ordinēšanā.

Busilvex nozīmē pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT).

Devas

Busilvex kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalanu

Pieaugušie

Rekomendētā deva un ievadīšanas režīms ir:

- 0,8 mg/kg ķermeņa masas (KM) busulfāna divu stundu ilgas infūzijas veidā ar 6 stundu intervālu 4 dienas pēc kārtas kopumā 16 devas;
- ar sekojošiem diviem ciklofosfamīda ievadīšanas cikliem devā 60 mg/kg ķermeņa masas vismaz 24 stundas pēc Busilvex sešpadsmitās devas ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (0-17 gadi)

Busilvex ieteicamā deva ir:

<u>Faktiskā ķermeņa masa (kg)</u>	<u>Busilvex deva (mg/kg)</u>
<9	1,0
9 līdz <16	1,2
16 līdz 23	1,1
>23 līdz 34	0,95
>34	0,8

- ar sekojošiem četriem ciklofosfamīda (BuCy4) ievadīšanas cikliem devā 50 mg/kg ķermeņa masas
- vai arī vienu 140 mg/m² melfalana (BuMel) ievadīšanas ciklu vismaz 24 stundas pēc Busilvex sešpadsmitās devas ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Busilvex ievada divu stundu ilgās infūzijas veidā ar 6 stundu intervālu 4 dienas pēc kārtas (kopumā 16 devas) ar sekojošu ciklofosfamīda vai melfalana ievadīšanu un asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (HPCT).

Gados vecāki pacienti

Pacienti, kuri ir vecāki par 50 gadiem (n=23), ir sekmīgi ārstēti ar Busilvex bez devu pielāgošanas. Tomēr pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem, par Busilvex drošu lietošanu pieejama tikai ierobežota informācija. Gados vecākiem pacientiem ieteicama tā pati deva (skatīt 5.2. apakšpunktu), kas pieaugušajiem (< par 50 gadiem).

Busilvex kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Pieaugušie

Rekomendētā deva un ievadīšanas režīms:

- fludarabīns vienu reizi dienā ievadāms vienu stundu ilgās vienas infūzijas veidā ar devu 30 mg/m² 5 dienas pēc kārtas vai devu 40 mg/m² 4 dienas pēc kārtas;
- Busilvex vienu reizi dienā ievadāms trīs stundu ilgās vienas infūzijas veidā ar devu 3,2 mg/kg uzreiz pēc 2 vai 3 secīgu fludarabīna devu ievadīšanas.

Pediātriskā populācija (0-17 gadi)

FB drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskajā populācijā, nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

FB ievadīšanas režīms nav īpaši pētīts gados vecākiem pacientiem. Tomēr FB sagatavojošās terapijas publikācijās tika ziņots par vairāk nekā 500 pacientiem 55 gadu vecumā vai vecākiem, kam efektivitātes rezultāti bija līdzīgi kā jaunākiem pacientiem. Devas pielāgošana netika uzskatīta par nepieciešamu.

Pacienti ar palielinātu ķermeņa masu

Pieaugušajiem

Pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu deva jāaprēķina, pamatojoties uz koriģēto ideālo ķermeņa masu (*adjusted ideal body weight* - AIBW).

Ideālā ķermeņa masa (*ideal body weight* - IBW) tiek aprēķināta sekojoši:

Ideālā ķermeņa masa vīriešiem (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{augums cm} - 152)$;

Ideālā ķermeņa masa sievietēm (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{augums cm} - 152)$.

Koriģētā ideālā ķermeņa masa (AIBW) tiek aprēķināta sekojoši:

AIBW = IBW + $0,25 \times (\text{aktuālā ķermeņa masa} - \text{IBW})$.

Pediatriskā populācija

Zāles neiesaka lietot bērniem un pusaudžiem ar palielinātu ķermeņa masu, kuru ķermeņa masas indekss (KMI): masa (kg)/ garums $m^2 > 30 \text{ kg/m}^2$, līdz būs pieejams vairāk informācijas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuriem ir pavājināta nieru funkcija, tomēr tā kā busulfāna ekskrēcija ar urīnu ir mērena, šādiem pacientiem netiek rekomendēta devas modifikācija. Jebkurā gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Līdz šim nav veikti Busilvex, kā arī busulfāna pētījumi ar pacientiem, kuriem ir pavājināta aknu funkcija.

Galvenokārt piesardzība nepieciešama pacientiem, kuriem ir stipri izteikti aknu funkciju traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Pirms lietošanas Busilvex jāatšķaida. Busulfāna galīgai koncentrācijai jābūt aptuveni 0,5 mg/ml. Busilvex jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot centrālo vēnu katetru.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Busilvex nedrīkst ievadīt ātras intravenozas, *bolus* vai perifēras injekcijas veidā.

Visiem pacientiem premedikācijā jāordinē pretepilepsijas līdzekļi, lai novērstu krampju lēkmes, par ko ziņots lielu busulfāna devu ievadīšanas gadījumā.

Pretepilepsijas līdzekļus iesaka ievadīt laikā no 12 stundas pirms Busilvex ievadīšanas līdz 24 stundas pēc Busilvex pēdējās devas ievadīšanas.

Klīniskajos pētījumos visi pieaugušie pacienti un bērni saņēma vai nu fenitoīnu, vai benzodiazepīnus kā zāles profilaktiskai krampju lēkmju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pirms Busilvex pirmās devas ievadīšanas jāordinē pretvemšanas līdzekļi, un tie jāturpina lietot noteiktā režīmā saskaņā ar vietējās prakses prasībām.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu (-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Terapijas rezultātā ar Busilvex ieteicamajā devā un režīmā visiem pacientiem novērota pilnīga mielosupresija. Sakarā ar to var attīstīties smaga granulocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija vai jebkura cita simptomu kombinācija. Terapijas laikā, un līdz tiek sasniegta atveseļošanās fāze, nepieciešama bieža pilnas asins analīzes kontrole, tai skaitā leukocitārās formulas un trombocītu noteikšana.

Infekciju profilaksē un terapijā neitropēnijas periodā jāapsver pretinfekcijas (bakteriālo, pretvēža un pretvīrusu) līdzekļu profilaktiskā vai empīriskā lietošana. Medicīnisku indikāciju gadījumā jānodrošina trombocītu un eritrocītu, kā arī augšanas faktora, t.i., granulocītu koloniju stimulējošā līdzekļa (G-CSF) ievadīšana.

Pieaugušajiem, 100% pacientu novērotais absolūto neitrofīlo leukocītu skaits vidēji 4 dienas pēc transplantācijas bija $<0,5 \times 10^9/l$, un tas atgriezās normas robežās vidēji 10 – 13 dienu laikā pēc autologās vai allogēnās transplantācijas (vidējais neitropēnijas periods attiecīgi bija 6 – 9 dienas). Trombocitopēnija ($<25 \times 10^9/l$ vai kad nepieciešama trombocītu transfūzija) novērota 98% pacientu vidēji 5 - 6 dienas. Anēmija (hemoglobīna līmenis $<8,0 \text{ g/dl}$) novērota 69% pacientu.

Fertilitāte

Busulfāns var samazināt fertilitāti. Tādēļ vīriešiem, kuriem ordinēts Busilvex, iesaka nekļūt par bērna tēvu terapijas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc tās, un sakarā ar iespējamu neatgriezenisku neauglību terapijas laikā ar Busilvex pirms ārstēšanas konsultēties par spermas kriokonservēšanu. Pacientēm pirmsmenopauzē bieži novērota kavēta olnīcu darbība un amenoreja ar menopauzes simptomiem. Busulfāna terapija meitenēm pirmspubertātes vecumā aizkavē pubertātes sākumu olnīcu mazspējas dēļ. Vīriešu dzimuma pacientiem ziņots par impotenci, sterilitāti, azoospermiju un sēklinieku atrofiju. Šķīdinātais dimetilacetamīds (*dimethylacetamide* - DMA) arī var pavājināt auglību. Dimetilacetamīds pavājina auglību grauzēju vīrišķajiem un sievišķajiem eksemplāriem (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Par trombotiskas mikroangiopātijas gadījumiem pēc asinsrades šūnu transplantācijas (*hematopoietic cell transplantation*, HCT), tostarp nāves gadījumiem, tika ziņots lielu devu sagatavojošās terapijas laikā, kad busulfāns tika lietots kombinācijā ar citu sagatavojošo terapiju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Speciāli klīniskie pētījumi, lai novērtētu intravenozi ievadīta busulfāna un itrakonazola vai metronidazola savstarpējo mijiedarbību (zāļu-zāļu), nav veikti. No publicētajiem pētījumu datiem, kas attiecas uz pieaugušajiem, redzams, ka itrakonazola ievadīšana pacientiem, kuriem ordinēts busulfāns lielās devās, var samazināt busulfāna klīrensu. Ir arī publicēti ziņojumi par paaugstinātu busulfāna koncentrāciju plazmā pēc metronidazola lietošanas. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem, kuri tiek ārstēti ar busulfānu un itrakonazolu vai metronidazolu, nerodas busulfāna toksicitātes pazīmes. Lietojot busulfānu kombinācijā ar flukonazolu (pretsēnīšu līdzeklis), mijiedarbība nav novērota. Publicētajos pētījumu datos, kas attiecas uz pieaugušajiem, aprakstīts, ka ketobemidona (analgētisks līdzeklis) iedarbība var būt saistīta ar augstu busulfāna koncentrāciju plazmā. Tādēļ, lietojot abus minētos savienojumus, ieteicama īpaša piesardzība.

Ir ziņojumi, ka pieaugušajiem BuCy2 režīmā laika intervāls starp pēdējās perorālās busulfāna devas lietošanu un pirmās ciklofosfamīda devas ievadīšanu var ietekmēt toksicitātes rašanos. Samazināts aknu vēnu nosprostošanās (*Hepatic Veino Occlusive Disease* - HVOD) un citas ar terapijas režīmu saistītas toksicitātes biežums novērots gadījumā, kad pārtraukums starp pēdējās perorālās busulfāna devas lietošanu un pirmās ciklofosfamīda devas ievadīšanu ir >24 stundām.

Starp busulfāna un fludarabīna lietošanu nepastāv metabolismam tipiska ceļa. Publicētajos pētījumos par FB terapiju pieaugušiem pacientiem nav ziņots par intravenozi ievadīta busulfāna un fludarabīna savstarpējo mijiedarbību.

Ir ziņojumi, ka pediatriiskā populācijā BuMel režīmā melfalana ievadīšana ātrāk nekā 24 stundas pēc pēdējās perorālās busulfāna devas ievadīšanas var ietekmēt toksicitātes rašanos.

Aprakstīts, ka paracetamols pazemina glutaciona koncentrāciju asinīs un audos un tādējādi, lietojot kombinācijā, var samazināt busulfāna klīrensu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri piedalījās intravenozi ievadāmā busulfāna klīniskajos pētījumos, krampju profilaksei tika nozīmēts vai nu fenitoīns, vai benzodiazepīni (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņots, ka vienlaicīgas sistēmiskas fenitoīna ievadīšanas rezultātā pacientiem, kuri perorāli saņem busulfānu lielās devās, novērota busulfāna klīrensa paaugstināšanās sakarā ar glutacion-S-transferāzes indukciju, taču nav ziņojumu par mijiedarbību, krampju profilaksei lietojot benzodiazepīnus, piem., diazepam, klonazepam vai lorazepam, kopā ar lielām busulfāna devām.

Busilvex datos nav pierādījumu par fenitoīna indukcijas iedarbību. Tika veikts II fāzes klīniskais pētījums, lai novērtētu krampju lēkmju profilaktiskās ārstēšanas ietekmi uz intravenozo busulfāna farmakokinētiku. Šajā pētījumā 24 pieaugušie saņēma klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dienā nepārtrauktas i.v. infūzijas veidā) krampju novēršanas terapijai, un šo pacientu FK dati tika salīdzināti ar vēsturiskajiem datiem, kas iegūti par pacientiem, kurus ārstēja ar fenitoīnu. Datu analīzē, izmantojot populācijas farmakokinētikas metodi, netika konstatēta intravenozā busulfāna klīrensa atšķirība starp

fenitoīnu un klonazepāmu saturošo terapiju, un tāpēc tika panākta līdzīga busulfāna plazmas ekspozīcija neatkarīgi no krampju lēkmju profilakses veida.

Lietojot busulfānu kombinācijā ar 5-HT₃ pretvemšanas līdzekļiem, kā ondansetronu vai granisetronu, mijiedarbība nav novērota.

Vienlaicīgi lietojot busulfānu un deferaziroksu, novērota busulfāna iedarbības palielināšanās. Mijiedarbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Ieteicams regulāri kontrolēt busulfāna koncentrāciju plazmā un, ja nepieciešams, pielāgot busulfāna devu pacientiem, kuri pašlaik vai nesen tikuši ārstēti ar deferaziroksu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HPCT) grūtniecēm ir kontrindicēta, tādēļ Busilvex ir kontrindicēts grūtniecības periodā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (embriofetālo letalitāti un malformācijas) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par busulfāna vai DMA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Lietojot busulfānu mazās devās perorāli, ziņots par dažiem iedzimtu patoloģiju gadījumiem, kas nav raksturīgi aktīvai vielai, un tās iedarbība grūtniecības trešajā semestrī var būt saistīta ar pavājinātu intrauterīnu augļa augšanu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ārstēšanās laikā un līdz pat 6 mēnešus pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai busulfāns un DMA izdalās cilvēka pienā. Tā kā pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem pierādīts busulfāna kancerogēnais potenciāls, busulfāna terapijas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Busulfāns un DMA var vājināt vīriešu vai sieviešu auglību. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas nav ieteicams kļūt par bērna tēvu un, sakarā ar iespējamo neatgriezenisko neauglību, pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Busilvex kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalanu

Pieaugušie

Informācija par blakusparādībām iegūta no diviem Busilvex klīniskajiem pētījumiem (n=103).

Smagi toksicitātes gadījumi, kas aptver hematoloģiju, aknas un elpošanas sistēmu, tika uzskatīti kā sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa prognozējamās sekas. Tie ietver infekcijas risku un transplantāta atgrūšanas slimību (*graft-versus-host disease - GVHD*), kas, lai gan nav tieši saistīti, bija saslīmstības un letalitātes galvenie cēloņi, it sevišķi allogēnās HPCT gadījumā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Mielosupresija un imūnsupresija ir sagatavojošās terapijas vēlamie terapeitiskie efekti. Tādēļ visiem pacientiem novērota pilnīga citopēnija: leikopēnija 96%, trombocitopēnija 94% un anēmija 88% gadījumu. Vidējais laiks līdz neitropēnijas attīstībai gan autologā, gan allogēnā transplantāta recipientiem bija 4 dienas. Vidējais neitropēnijas ilgums bija 6 dienas autologā transplantāta un 9 dienas allogēnā transplantāta recipientiem.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Dati par akūtas transplantāta atgrūšanas slimības (*a-GVHD*) sastopamības biežumu tika apkopoti *OMC-BUS-4* pētījumā (allogēnais) ($n=61$). Kopumā 11 pacientiem (18%) novērota *a-GVHD*. Akūtas *GVHD* I-II pakāpes sastopamības biežums bija 13% (8/61), kamēr III-IV pakāpes sastopamības biežums bija 5% (3/61). Smaga akūta *GVHD* tika konstatēta 3 pacientiem. Hroniska transplantāta atgrūšanas slimība (*c-GVHD*), ja tā bija smaga vai letāla, kā nāves cēlonis tika ziņots 3 pacientiem.

Infekcijas un infestācijas:

39% pacientu (40/103) novērotas viena vai vairākas infekcijas epizodes, no kurām 83% (33/40) tika klasificētas kā vieglas vai mērenas. Pnevmonija ar letālu iznākumu ziņota 1% (1/103) un dzīvībai bīstama - 3% pacientu. Citas infekcijas tika uzskatītas par smagām 3% no pacientu skaita. Par drudzi tika ziņots 87% pacientu, tai skaitā viegls/mērenas pakāpes drudzis bija 84% un smags - 3% pacientu. 47% pacientu novēroti drebuļi, no kuriem viegli/mērenas pakāpes bija 46% un izteikti - 1% pacientu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

15% nopietnu blakusparādību ietvēra aknu toksicitāti. *HVOD* ir zināma izvēles terapijas komplikācija pēc transplantācijas. Sešiem pacientiem no 103 (6%) tika konstatēts *HVOD*. *HVOD* novērots: 8,2% (5/61) allogēnā transplantāta recipientiem (letāls 2 pacientiem) un 2,5% (1/42) autologā transplantāta recipientiem. Novērots arī paaugstināts bilirubīna ($n=3$) un AST ($n=1$) līmenis. Divi no augšminētiem 4 pacientiem ar smagas hepatotoksicitātes rādītājiem serumā, bija pacienti, kam diagnosticēts *HVOD*.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Pētījumos ar Busilvex vienam pacientam konstatēts akūts respiratorā distresa sindroms ar sekojošu respiratoro mazspēju, kas saistīta ar intersticiālo plaušu fibrozi ar letālu iznākumu.

Pediātriskā populācija

Informācija par blakusparādībām iegūta no klīniska pētījuma pediātrijā ($n=55$). Smagi toksicitātes gadījumi, kas aptver aknas un elpošanas sistēmu, tika uzskatīti kā sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa prognozējamās sekas.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Dati par akūtas transplantāta atgrūšanas slimības (*a-GVHD*) sastopamības biežumu tika apkopoti par allogēniem pacientiem ($n=28$). Kopumā 14 pacientiem (50%) novērota *a-GVHD*. Akūtas *GVHD* I-II pakāpes sastopamības biežums bija 46,4% (13/28), kamēr III-IV pakāpes sastopamības biežums bija 3,6% (1/28). Hroniska transplantāta atgrūšanas slimība (*c-GVHD*) tika ziņota tikai, ja tā bija letāla: viens pacients nomira 13 mēnešus pēc transplantācijas.

Infekcijas un infestācijas:

Infekcijas (dokumentēta un nedokumentēta febrila neitropēnija) tika ziņotas 89% pacientu (49/55). Viegls/mērens drudzis bija 76% pacientu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

3. pakāpes paaugstinātu transamināžu līmeni novēroja 24% pacientu. Okluzīva vēnu slimība (*VOD*) tika novērota attiecīgi 15% (4/27) autologā transplantāta un 7% (2/28) allogēnā transplantāta recipientiem. Novērotais *VOD* nebija letāls vai nopietns un visos gadījumos tika izārstēts.

Busilvex kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Pieaugušie

Drošuma profils zālēm Busilvex kombinācijā ar fludarabīnu (FB) tika izpētīts, pārskatot nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots RIC terapijas ietvaros veikto klīnisko pētījumu publicētajos datos. Šajos pētījumos 1574 pacienti saņēma FB samazinātas intensitātes sagatavojošās (RIC) terapijas veidā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT).

Mielosupresija un imūnsupresija ir sagatavojošās terapijas vēlamā terapeitiskā iedarbība, tādēļ tā netiek uzskatīta par nevēlamu blakusparādību.

Infekcijas un infestācijas:

Infekcijas gadījumu vai oportūnistisko infekcijas pārnēsātāju reaktivācijas biežums atspoguļo imunitātes stāvokli pacientam, kas saņem sagatavojošo terapiju.

Visbiežāk novērotās infekciju nevēlamās blakusparādības bija citomegalovīrusa (CMV) reaktivācija [diapazons: 30,7 – 80,0%], Epšteina-Barra vīrusa (EBV) reaktivācija [diapazons: 2,3 – 61%], bakteriālās infekcijas [diapazons: 32,0 – 38,9%] un vīrusu infekcijas [diapazons: 1,3 – 17,2%].

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Slikta dūša un vemšanas augstākais biežuma rādītājs bija 59,1%, bet stomatīta augstākais biežuma rādītājs bija 11%.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:

Ir ziņots, ka sagatavojošajās terapijās, kas ietver fludarabīnu, pēc transplantācijas biežāk tika novēroti oportūnistisko infekciju gadījumi, jo fludarabīnam ir imūnsupresīva iedarbība. Vēlins hemorāģiskais cistīts, kas novērots 2 nedēļas pēc transplantāta ievietošanas, visticamāk ir saistīts ar vīrusa infekciju/reaktivāciju. Hemorāģiskais cistīts, tostarp vīrusa infekcijas izraisīts hemorāģiskais cistīts, tika ziņots 16–18,1% recipientu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

VOD tika novērots 3,9–15,4% recipientu.

Ar ārstēšanu saistītā mirstība/mirstība, kas nav saistīta ar recidīvu (TRM/NRM), par ko pēc transplantāta ievietošanas tika ziņots līdz 100. dienai vai vēlāk, arī tika izpētīta, pārskatot klīnisko pētījumu publicētos datus. Tika secināts, ka šīs nāves varētu būt saistītas ar sekundārām blakusparādībām pēc HPCT, nevis ar pamatā esošu hematoloģisku ļaundabīgu slimību recidīvu/progresēšanu. Ziņoto TRM/NRM visbiežāk izraisīja infekcija/sepse, GVHD, plaušu slimības vai orgānu mazspēja.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā, tabulā ir norādītas ar biežumu “Nav zināmi”.

Busilvex kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalanu

Blakusparādības, par ko gan pieaugušajiem, gan bērniem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam ir uzskaitītas zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Rinīts Faringīts			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija Trombocitopēnija Febrila neitropēnija Anēmija Pancitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiska reakcija			
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonādisms **
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija Hiperglikēmija Hipokalciēmija Hipokaliēmija Hipomagnīēmija Hipofosfatēmija	Hiponatriēmija		
Psihiskie traucējumi	Nemiers Depresija Bezmiegs	Apjukums	Delīrijs Nervozitāte Halucinācijas Uzbudinājums	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis		Krampji Encefalopātija Cerebrāla hemorāģija	
Acu slimības				Katarakta Keratokonuss Lēcas slimības***
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Aritmija Priekškambaru mirdzēšana Sirds palielināšanās Izsvīdums perikardā Perikardīts	Ventrikulārās ekstrasistoles Bradikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija Hipotensija Tromboze Vazodilatācija		Femorālās artērijas tromboze Kapilāru caurlaidības sindroms	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Dyspnoea</i> Deguna asiņošana Klepus Žagas	Hiperventilācija Respiratora mazspēja Alveolāra hemorāģija Astma Atelektāze Asinsizplūdums pleirā	Hipoksija	Intersticiāla plaušu slimība **
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts Caureja Sāpes vēderā Slikta dūša Vemšana Dispepsija Ascīts Aizcietējumi Diskomforts anālās atveres apvidū	Asins vemšana Ileuss Ezofagīts	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Zobu hipoplāzija**
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatomegālija Dzelte	Aknu vēnu oklūzija*		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nieze Alopēcija	Ādas lobīšanās Eritrēma Pigmentācijas traucējumi		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija Muguras sāpes Artralģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija Oligūrija	Hematūrija Mērena nieru mazspēja		
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības				Priekšlaicīga menopauze Olnīcu mazspēja**
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija Drebuļi Drudzis Sāpes krūtīs Tūska Vispārēja tūska Sāpes Sāpes un iekaisums injekcijas vietā Ģlotādu iekaisums			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis Paaugstināts GGT Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis Ķermeņa masas pieaugums Patoloģiski elpošanas trokšņi Paaugstināts kreatinīna līmenis	Paaugstināts atlieku slāpekļa asinīs Samazināta izsviedes frakcija		

* Aknu vēnu okluzīva slimība ir biežāk sastopama bērniem

** Ziņots literatūrā par intravenozu busulfāna lietošanu

*** Ziņots literatūrā par iekšķīgu busulfāna lietošanu

Busilvex kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Tālāk redzamajā tabulā katras nevēlamās blakusparādības biežums tika norādīts atbilstoši lielākajam gadījumu skaitam, kas novērots publicētajos klīniskajos pētījumos RIC terapijas ietvaros, kur tika skaidri identificēta ar FB ārstētā populācija neatkarīgi no busulfāna ievadīšanas grafika un rezultāta. Blakusparādības, par ko ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam ir uzskaitītas zemāk.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi*
Infekcijas un infestācijas	Vīrusa infekcija CMV reaktivācija EBV reaktivācija Bakteriāla infekcija	Invazīva sēnīšu infekcija Plaušu infekcija	Smadzeņu abscess Celulīts Sepsis
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Febrilā neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoalbuminēmija Elektrolītu līdzsvara traucējumi Hiperglikēmija		Anoreksija
Psihiskie traucējumi			Uzbudinājums Apjukums Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Nervu sistēmas traucējumi (kas nav klasificēti citur)	Cerebrālā hemorāģija Encefalopātija
Sirds funkcijas traucējumi			Priekškambaru fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Plaušu asiņošana	Elpošanas mazspēja

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana Caureja Stomatīts		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana Zobu hipoplāzija*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija		Dzelte Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hemorāģiskais cistīts**	Nieru darbības traucējumi	Oligūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gļotādu iekaisums		Astēnija Tūska Sāpes
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	Paaugstināts kreatinīna līmenis	Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts GGT Ķermeņa masas pieaugums

* Ziņots pēcreģistrācijas perioda laikā.

** Ietver arī vīrusu infekcijas izraisītu hemorāģisko cistītu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Galvenais toksiskais efekts ir pilnīga mieloablācija un pancitopēnija, bet var būt skarta arī centrālā nervu sistēma, aknas, plaušas un kuņģa-zarnu trakts.

Nav zināms antidots pret Busilvex kā tikai asinsrades cilmes šūnu transplantācija. Ja asinsrades cilmes šūnu transplantācija netiek veikta, Busilvex ieteicamā deva varētu radīt busulfāna pārdozēšanu. Hematoloģisko stāvokli nepieciešams rūpīgi kontrolēt, un atbilstoši medicīniskām indikācijām nekavējoties jāuzsāk simptomātiska terapija.

Ir saņemti divi ziņojumi, ka busulfāns ir dializējams, tādējādi pārdozēšanas gadījumā jāapsver dialīzes iespēja. Tā kā busulfāns metabolizējas, konjugējoties ar glutationu, vajadzētu apsvērt glutatona lietošanu.

Jāņem vērā, ka Busilvex pārdozēšana var pastiprināt arī *DMA* iedarbību. Galvenie toksiskie efekti cilvēkiem bija hepatotoksicitāte un iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS). CNS darbības izmaiņas inducē smagākās blakusparādības. Nav zināmi specifiski antidoti pret *DMA* pārdozēšanu. Ārstēšanai pārdozēšanas gadījumā jāietver vispārēja simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: alkilsulfonāti, ATĶ kods: L01AB01.

Darbības mehānisms

Busulfāns ir spēcīgs citotoksisks līdzeklis un bifunkcionāls alkilējošs aģents. Ūdens vidē metānsulfonāta grupu atbrīvošanās rada oglekļa jonus, kas var alkilēt DNS, un domājams ir svarīgs tā citotoksiskās iedarbības bioloģiskais mehānisms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Busilvex kombinācijā ar ciklofosfamīdu

Pieaugušie

Busilvex, lietojot kombinācijā ar ciklofosfamīdu BuCy2 režīmā pirms standarta allogēnās un/vai autologās HPCT, drošums un efektivitāte dokumentēta divos klīniskajos pētījumos (OMC-BUS-4 un OMC-BUS-3).

Tika veikti divi prospektīvi, vienas grupas, atklāti, nekontrolēti II fāzes pētījumi ar pacientiem, kuriem ir hematoloģiskas slimības, lielākai daļai bija progresējoša slimības stadija.

Iekļautās slimības bija akūta leikēmija pēc pirmās remisijas, pirmajā vai sekojošajā recidīvā, pirmajā remisijā (augsts risks) vai neveiksmīga indukcijas terapija; hroniska mielogēna leikēmija hroniskā vai progresējošā stadijā; primāras refraktāras vai rezistentas Hodžkina slimības recidīvs vai ne-Hodžkina limfoma un mielodisplastisks sindroms.

Pacienti saņēma busulfānu 0,8 mg/kg devā infūzijas veidā ar 6 stundu intervālu, pavisam 16 devas, pēc tam ciklofosfamīdu 60 mg/kg dienas devā 2 dienas (BuCy2 režīms).

Primārās efektivitātes rādītāji šajos pētījumos bija mieloablācija, transplantāta pieņemšana, recidīvs un dzīvildze.

Abos pētījumos visi pacienti saņēma Busilvex 16/16 devu režīmā. Neviens pacients nepārtrauca terapiju sakarā ar blakusparādībām, kas saistītas ar Busilvex lietošanu.

Visiem pacientiem novērota pilnīga mielosupresija. Laika periods līdz absolūto neitrofilo leikocītu skaitam (*Absolute Neutrophil Count - ANC*), kas lielāks par $0,5 \times 10^9/l$, bija 13 dienas (vidēji 9-29 dienas) allogēnā transplantāta recipientiem (OMC-BUS 4) un 10 dienas (vidēji 8-19 dienas) autologā transplantāta recipientiem (OMC-BUS 3). Visiem pacientiem tika veikta transplantācija. Netika novērota ne primāra, ne sekundāra transplantāta atgrūšana. Vispārējā mirstība un mirstība, kas nav saistīta ar recidīvu, vairāk kā 100 dienas pēc transplantācijas bija attiecīgi 13% (8/61) un 10% (6/61) allotransplantāta recipientiem. Šajā periodā autologā transplantāta recipientu grupā nāves gadījumu nebija.

Pediatriskā populācija

Busilvex, lietojot kombinācijā ar ciklofosfamīdu BuCy4 vai lietojot kombinācijā ar melfalanu BuMel režīmā pirms standarta allogēnās un/vai autologās HPCT, drošums un efektivitāte dokumentēta klīniskajā pētījumā F60002 IN 101 G0.

Pacienti saņēma 4.2. apakšpunktā minētās devas.

Visiem pacientiem novērota pilnīga mielosupresija. Laika periods līdz absolūto neitrofilo leikocītu skaitam (*Absolute Neutrophil Count - ANC*), kas lielāks par $0,5 \times 10^9/l$, bija 21 diena (vidēji 12–47 dienas) allogēnā transplantāta recipientiem un 11 dienas (vidēji 10–15 dienas) autologā transplantāta recipientiem. Visiem bērniem tika veikta transplantācija. Netika novērota ne primāra, ne sekundāra transplantāta atgrūšana. 93% allogēna transplantāta recipientu uzrādīja pilnīgu himērismu. Pirmās 100 dienas pēc transplantācijas un līdz gadam pēc transplantācijas ar režīmu saistīti nāves gadījumi novēroti netika.

Busilvex kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Pieaugušie

Busilvex, lietojot kombinācijā ar fludarabīnu (FB) pirms standarta allogēnās HPCT procedūras, drošums un efektivitāte dokumentēta literatūras pārskatā 7 klīniskajiem pētījumiem, kur tika iesaistīts 731 pacients ar mieloīdu vai limfocītu malignitāti un kur tika ziņots, ka intravenozi lietojamais busulfāns tika ievadīts vienreiz dienā, nevis četras reizes dienā.

Pacienti saņēma sagatavojošo terapiju, ņemot vērā fludarabīna ievadīšanu uzreiz pēc vienu reizi dienā ievadāmas 3,2 mg/kg busulfāna devas 2 vai 3 dienas pēc kārtas. Kopējā busulfāna deva vienam pacientam bija 6,4–9,6 mg/kg.

FB kombinācija pieļāva pietiekamu mieloablāciju, ko mainīja sagatavojošās terapijas intensitāte, variējot busulfāna infūzijas ievadīšanas dienu skaitu. Lielākajā daļā pētījumu tika ziņots par ātru un pilnīgu transplantāta pieņemšanu 80–100% pacientu. Lielākajā daļā publikāciju tika ziņots par pilnīgu donora himērismu 90–100% pacientu 30. dienā vai vēlāk. Ilgtermiņa pētījumu rezultāti apliecina, ka efektivitāte tika uzturēta bez neparedzētām blakusparādībām.

Ir pieejami dati no nesen pabeigta prospektīva daudzcentru pētījuma 2. fāzes, kur piedalījās 80 pacienti vecumā no 18 līdz 65 gadiem, kam bija diagnosticētas dažāda veida hematoloģiskās malignitātes un kuriem veica allo-HCT procedūru ar FB (Busilvex deva 3 dienas pēc kārtas) samazinātas intensitātes sagatavojošo terapiju. Šajā pētījumā visi pacienti, izņemot vienu, transplantātu pieņēma vidēji 15 (10–23 dienu diapazonā) dienas pēc allo-HCT procedūras. Neitrofilo leikocītu skaita atjaunošanās kopējā sastopamība 28. dienā bija 98,8% (95%CI, 85,7–99,9%). Trombocītu transplantāta pieņemšana notika vidēji 9 (1–16 dienu diapazonā) dienas pēc allo-HCT procedūras. 2 gadu OS rādītāji bija 61,9% (95%CI, 51,1–72,7%). 2 gados NRM kopējā sastopamība bija 11,3% (95%CI, 5,5–19,3%), bet recidīvs vai progresēšana pēc allo-HCT procedūras bija 43,8% (95%CI, 31,1–55,7%). 2 gados Kaplan-Meier aprēķins par DFS bija 49,9% (95%CI, 32,6–72,7%).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Busilvex farmakokinētika tiek pētīta. Esošā informācija par biotransformāciju un elimināciju pamatojas uz perorāli lietojamā busulfāna datiem.

Farmakokinētika pieaugušajiem

Uzsūkšanās

Intravenozi lietojamā busulfāna farmakokinētika tika pētīta 124 pacientiem pēc 2 stundu ilgās intravenozas infūzijas kopumā 16 devās 4 dienu laikā. Pēc busulfāna intravenozas infūzijas konstatēta tūlītēja un pilnīga šīs devas pieejamība. Līdzīga iedarbība asinīs tika novērota, salīdzinot preparāta koncentrāciju plazmā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma busulfānu perorāli un intravenozi attiecīgi 1 mg/kg un 0,8 mg/kg. Zema inter- (CV=21%) un intra- (CV=12%) pacientu rādītāju dažādība busulfāna darbības rezultātā tika uzskatāmi parādīta, veicot populācijas farmakokinētisko raksturlielumu noteikšanu 102 pacientiem.

Sadalījums

Terminālais šķīstamais sadales tilpums V_z ir robežās no 0,62 – 0,85 l/kg.

Busulfāna koncentrācija cerebrospinalajā šķidrumā ir līdzīga tā koncentrācijai plazmā, lai gan šīs koncentrācijas domājams nav pietiekamas pretaudzēju darbības izraisīšanai.

Atgriezeniska saistība ar plazmas proteīniem bija aptuveni 7% gadījumu, kamēr neatgriezeniska saistība, galvenokārt ar albumīniem, bija apmēram 32%.

Biotransformācija

Busulfāns metabolizējas galvenokārt konjugācijas ceļā ar glutatīonu (spontāni un mediatora glutatīon-S-transferāzes ietekmē). Glutatīona konjugāts tālāk metabolizējas aknās oksidācijas ceļā. Neviena no metabolītiem, domājams, būtiski neveicina ne efektivitāti, ne toksicitāti.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrenss ir robežās no 2,25 – 2,74 ml/minūtē/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods ir robežās no 2,8 – 3,9 stundām.

Aptuveni 30% no ievadītās devas izdalās ar urīnu 48 stundu laikā, un 1% busulfāna izdalās neizmainītā veidā. Eliminācija ar fekāliju masu ir nenozīmīga. Neatgriezenisko saistību ar proteīniem var izskaidrot ar nepilnīgo atjaunošanos. Nav izslēgta "ilgdzīvojošo" metabolītu papildus iedarbība.

Linearitāte

Ievadot busulfānu intravenozi devā līdz 1 mg/kg, tika uzskatāmi parādīts busulfāna iedarbības pieaugums proporcionāli devas palielināšanai.

Salīdzinājumā ar režīmu, kur deva jāievada četras reizes dienā, režīmam ar vienu devu dienā bija raksturīga augstāka maksimālā koncentrācija, zāļu neuzkrāšanās un izdalīšanās ilgums (bez cirkulējošas busulfāna koncentrācijas) starp secīgām ievadīšanas reizēm. Literatūras pārskatā var salīdzināt PK sērijas, kas veiktas tajā pašā pētījumā vai pētījumu starplaikā, un tika iegūti nemainīgi, no devas neatkarīgi PK parametri, neskatoties uz devu lielumu un ievadīšanas grafiku. Iespējams, var secināt, ka ieteicamā intravenozi lietojamā busulfāna deva, kas tiek ievadīta kā atsevišķa infūzija (3,2 mg/kg) vai kā 4 atsevišķas infūzijas (0,8 mg/kg), nodrošināja līdzvērtīgu plazmas ekspozīciju dienā, kur mainība bija līdzīga gan individuālam pacientam, gan starp vairākiem pacientiem. Kā rezultātā intravenozi lietojamā busulfāna AUC kontrole terapeitiskās darbības diapazonā netiek mainīta, un abos grafikos tika demonstrēta līdzīga mērķa veiktspēja.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Literatūrā apkopotie dati par busulfānu liecina, ka vienā ievadīšanas reizē terapeitiskās darbības AUC diapazons ir 900 – 1500 $\mu\text{mol/l minūtē}$ (līdzvērtīgi ekspozīcijas dienas devai 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l minūtē}$). Klīnisko pētījumu laikā, busulfānu ievadot intravenozi četras reizes dienā ar devu 0,80 mg/kg, 90% pacientu AUC bija mazāka par AUC augšējo robežu (1500 $\mu\text{mol/l minūtē}$) un vismaz 80% pacientu tā bija mērķa terapeitiskās darbības intervālā (900 – 1500 $\mu\text{mol/l minūtē}$). Līdzīgs mērķa ātrums tiek sasniegts, kad pēc busulfāna ievadīšanas intravenozi vienreiz dienā ar devu 3,2 mg/kg ekspozīcijas dienas deva ir 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l minūtē}$.

Īpašas populācijas

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Līdz šim nav izvērtēta intravenozi ievadītā busulfāna ietekme nieru disfunkcijas gadījumā.

Līdz šim nav izvērtēta intravenozi ievadītā busulfāna ietekme aknu disfunkcijas gadījumā. Tomēr šajā populācijā var paaugstināties aknu toksicitātes risks.

No pieejamiem datiem par intravenozi ievadāmo busulfānu tika iegūti pierādījumi, ka pacientiem pēc 60 gadu vecuma vecums neietekmē busulfāna klīrensu.

Pediatriskā populācija

Konstatēts, ka bērniem no < 6 mēnešu vecuma līdz 17 gadu vecumam ir pastāvīgi mainīgs klīrenss robežās no 2,52 līdz 3,97 ml/minūtē/kg. Terminālais pusperiods ir robežās no 2,24 līdz 2,5 stundām. Plazmas koncentrācijas mainība starp pacientiem un vienam pacientam ir zemāka attiecīgi par 20% un 10%.

Populācijas farmakokinētikas analīze ir veikta 205 bērnu grupai, kas atbilstoši iedalīti pēc ķermeņa masas (no 3,5 līdz 62,5 kg), bioloģiskajām un slimību (ļaudabīgas un neļaudabīgas) īpašībām, tādējādi atspoguļojot bērnu, kuriem tiek veikta HPCT, augsto heterogenitāti. Šis pētījums liecināja par to, ka ķermeņa masa bija galvenais atkarīgais mainīgais, kas izskaidroja busulfāna farmakokinētikas parametru mainīgumu bērniem atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma vai vecuma.

Ievērojot bērniem ieteicamās devas, kas sīkāk aprakstītas 4.2. apakšpunktā, no 70% līdz 90% bērnu, kuru svars ≥ 9 kg, sasniedza terapeitiskās darbības intervālu (900-1500 $\mu\text{mol/l minūtē}$). Tomēr augstāks parametru mainīgums tika novērots bērniem, kuru svars < 9 kg, kā rezultātā 60% bērnu sasniedza terapeitiskās darbības intervālu (900-1500 $\mu\text{mol/l minūtē}$). 40% mērķa grupā neietilpstošo bērnu, kuru svars < 9 kg, AUC bija vienmērīgi sadalīta vai nu zem, vai virs mērķa robežvērtībām; t.i., 20% < 900 $\mu\text{mol/l minūtē}$ un > 1500 $\mu\text{mol/l minūtē}$ pēc 1 mg/kg. Līdz ar to bērniem, kuru svars < 9 kg, busulfāna koncentrācijas plazmā novērošana (zāļu terapeitiskās iedarbības novērošana) devas pielāgošanas nolūkā var uzlabot busulfāna mērķa iedarbības rezultātus, jo īpaši ļoti maziem bērniem un jaundzimušajiem.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s):

Sekmīgā šūnu transplantācija visiem II fāzes pētījuma pacientiem liecina, ka mērķa AUC ir piemēroti izvēlēta. VOD (vēnu oklūzija) rašanās nav saistīta ar palielinātu koncentrāciju plazmā. Kombinētā Farmakokinētiska/farmakodinamiska saistība starp stomatītu un AUC tika novērota autologu šūnu recipientu analīzē un starp bilirubīna paaugstināšanos un AUC kombinētā autologu un alogēnu šūnu recipientu analīzē.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Busulfāns ir mutagēns un klastogēns. Busulfāna mutagenitāte pierādīta eksperimentos ar *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* un miežiem. Busulfāns inducē hromosomu aberācijas *in vitro* (grauzēju un cilvēku šūnās) un *in vivo* (grauzējiem un cilvēkiem). Pacientu, kuru saņēmuši perorāli busulfānu, šūnās novērotas dažādas atšķirīgas hromosomu aberācijas.

Busulfāns pieder vielu klasei, kas, pamatojoties uz to darbības mehānismu, ir potenciāli kancerogēnas. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti no cilvēkiem, IARC klasificēja busulfānu kā kancerogēnu cilvēkiem. PVO ir secinājusi, ka pastāv cēloņsakarība starp busulfāna iedarbību un vēža rašanos. Pieejamie dati no eksperimentiem ar dzīvniekiem pierāda busulfāna kancerogēno potenciālu. Busulfāna intravenoza ievadīšana pelēm būtiski palielina aizkrūts dziedzera un olnīcu audzēju biežumu.

Busulfāns ir teratogēns žurkām, pelēm un trušiem. Iedzimtas anomālijas un patoloģijas ietver būtiskas muskuļu-skeleta sistēmas izmaiņas, ķermeņa masas un apjoma pieaugumu. Grūsnām žurkām busulfāns izraisa sterilitāti gan metiena vīrišķajiem, gan sievišķajiem pēcnācējiem sakarā ar dzimumšūnu iztrūkumu sēkliniekos un olnīcās. Tika pierādīts, ka busulfāns grauzējiem izraisa sterilitāti. Busulfāns samazina olšūnu skaitu sievišķajiem žurku eksemplāriem un inducē sterilitāti žurku un kāmjū vīrišķajiem eksemplāriem.

Dimetilacetamīda (DMA) atkārtotās devas izraisa aknu toksicitātes simptomus, vispirms paaugstinot klīniski nozīmīgos enzīmus serumā, kā rezultātā notiek histopatoloģiskas izmaiņas hepatocītos. Lielākas devas var izraisīt aknu nekrozi, bet aknu bojājumu var novērot pēc atsevišķu augstu devu iedarbības.

DMA ir teratogēns žurkām. DMA, ievadot devās 400 mg/kg/dienā organogēnēzes periodā, izraisīja būtiskas attīstības anomālijas. Iedzimtas anomālijas ietvēra smagas sirds un/vai lielo asinsvadu anomālijas: parasto *truncus arteriosus*, bet ne *ductus arteriosus*, plaušu stumbra un plaušu artēriju patoloģiju, sirds kambaru defektus. Citas biežas anomālijas bija aukslēju šķeltne, *anasarca* un skeleta, t.sk., skriemeļu un ribu patoloģija. DMA samazina auglību vīrišķā un sievišķā dzimuma grauzējiem. Tā vienreizējās s.c. devas 2,2 g/kg ievadīšana 4. grūsnības dienā pārtrauca grūtniecību 100% testēto kāmjū. Žurkām DMA dienas deva 450 mg/kg, ievadot to 9 dienas, izraisīja neaktīvu spermatogēnēzi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Dimetilacetamīds
Makrogols 400

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Nesaderības dēļ Busilvex ievadīšanai nedrīkst izmantot polikarbonātu saturošas infūzijas sistēmas sastāvdaļas.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakoni: 3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums:

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 5 % glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām lietošanas laikā ir šāda:

- 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) pēc atšķaidīšanas, ja uzglabā temperatūrā $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- 12 stundas pēc atšķaidīšanas, ja uzglabā $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, un pēc tam 3 stundas $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā (ieskaitot infūzijas laiku).

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja to nevar izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas, uzglabāšanas atšķaidītā veidā laiks un apstākļi ir lietotāja atbildība; uzglabāšana nedrīkst būt ilgāka un tai jāatbilst augšminētiem apstākļiem, ja atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt atšķaidītu šķīdumu.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga stikla (I hidrolītiskā klase) flakoni ar butila gumijas vāku, ko pārklāj violets alumīnija hermētisks vāciņš, ar 10 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Apvienotais iepakojums ar 8 flakoniem (2 iepakojumi, katrā pa 4 flakoniem).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Busilvex pagatavošana

Nepieciešams ievērot procedūras, kas paredzētas atbilstoši pretvēža zāļu sagatavošanai un iznīcināšanai.

Visu šķīduma pārvietošanas procedūru gadījumā nepieciešams stingri ievērot aseptiskus apstākļus, galvenokārt izmantojot vertikālās laminārās gaisa plūsmas vilkmes skapi.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskus savienojumus, lietojot un sagatavojot Busilvex šķīdumu, jāievēro piesardzība:

- ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu,
- ja Busilvex vai atšķaidītais Busilvex šķīdums nokļūst uz ādas vai gļotādām, tās nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Atšķaidīšanai nepieciešamā Busilvex un šķīdinātāja daudzuma aprēķināšana

Pirms lietošanas Busilvex jāatšķaida vai nu ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

Šķīdinātāja daudzumam jābūt 10 reižu lielākam par Busilvex tilpumu, lai Busilvex galīgā koncentrācija būtu aptuveni 0,5 mg/ml. Piemēram:

Ievadīšanai nepieciešamā Busilvex un šķīdinātāja daudzumu var aprēķināt sekojoši: pacientam ar ķermeņa masu Y kg:

- Busilvex daudzums:

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

Y: pacienta ķermeņa masa (kg)

D: Busilvex deva (skatīt 4.2. apakšpunktu)

- Šķīdinātāja daudzums:

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

Lai pagatavotu galīgās koncentrācijas šķīdumu infūzijai, (A) ml Busilvex jāpievieno (B) ml šķīdinātāja (9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām).

Šķīduma sagatavošana infūzijai

- Busilvex jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, lietojot sterilu infūzijas sistēmu, izmantojot šļirci, kas nav izgatavota no polikarbonāta, ar adatu:
 - no flakona šļircē jāievelk aprēķinātais Busilvex daudzums,
 - šļirces saturu jāievada infūzijas maisā (vai šļircē), kas jau satur izvēlēto šķīdinātāja aprēķināto daudzumu. Busilvex vienmēr jāpievieno šķīdinātājam, nevis šķīdinātāju pie Busilvex. Busilvex nedrīkst ievadīt infūzijas maisā, kas nesatur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.
- Pagatavotais šķīdums pilnīgi jāsamaisa, apgriežot maisu vairākas reizes.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma infūzijām satur 0,5 mg busulfāna.

Atšķaidītais Busilvex ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

Norādījumi lietošanai

Pirms un pēc infūzijas izskalojiet paredzēto infūzijas sistēmu ar apmēram 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Tā kā ātra Busilvex infūzija nav pārbaudīta un netiek rekomendēta, atlikušās zāles nedrīkst ievadīt infūzijas caurulītē.

Visa ordinētā Busilvex deva jāievada divu vai trīs stundu laikā atkarībā no sagatavojošās terapijas.

Nelielus tilpumus var ievadīt 2 stundu laikā, izmantojot elektriskās šļirces. Šajā gadījumā jāizmanto infūzijas ierīces ar minimālu priekštelpi (tas ir, 0,3-0,6 ml), ko uzpilda ar zāļu šķīdumu pirms pašas Busilvex infūzijas, tad izskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai glikozes šķīdumu (5%) injekcijām.

Busilvex nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaicīgi ar citiem intravenoziem šķīdumiem.

Ievadot Busilvex, nedrīkst izmantot polikarbonātu saturošas infūzijas sistēmas sastāvdaļas.

Vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai caurspīdīgu šķīdumu bez jebkādām daļiņām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskām zālēm.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/254/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 9. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 8. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/ GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA AR BLUE BOX**{Kārba ar 8 flakoniem pa 10 ml}****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Busilvex 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
busulfan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna; šķīduma koncentrācijai pēc atšķaidīšanas jābūt 0,5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Katrs flakons satur dimetilacetamīdu un makrogolu 400.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.
Apvienotais iepakojums: 8 flakoni pa 10 ml (2 iepakojumi, katrā pa 4 flakoniem).
Flakoni satur 60 mg.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai (i.v.).
Pirms lietošanas jāatšķaida.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks: lietot uzmanīgi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:
Par atšķaidītu zāļu uzglabāšanas laiku lasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).



10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/03/254/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA BEZ BLUE BOX

{kārbā ar 4 flakoniem pa 10 ml}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)

60 mg

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts.
4 flakoni pa 10 ml. Apvienotā iepakojuma daļa, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai (i.v.).
Pirms lietošanas jāatšķaida.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/03/254/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
{10 ml flakons (I klases stikla flakons)}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Busilvex 6 mg/ml sterils koncentrāts
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Busilvex 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
busulfan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Busilvex un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Busilvex lietošanas
3. Kā lietot Busilvex
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Busilvex
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Busilvex un kādam nolūkam tās lieto

Busilvex satur aktīvo vielu busulfānu, kas pieder medikamentu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem. Pirms transplantācijas Busilvex iznīcina Jūsu kaulu smadzenes.

Busilvex lieto pieaugušajiem, jaundzimušajiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem **ārstēšanā pirms transplantācijas.**

Pieaugušajiem Busilvex lieto kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai fludarabīnu.

Jaundzimušajiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem Busilvex lieto kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai mefalānu.

Jums ievadīs šo terapijai sagatavojošo preparātu pirms kaulu smadzeņu vai asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

2. Kas jāzina pirms Busilvex lietošanas

Nelietojiet Busilvex šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret busulfānu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka esat stāvoklī.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Busilvex ir iedarbīgas citotoksiskas zāles, kas izraisa pilnīgu asinsķermenīšu skaita samazināšanos. Vēlamais efekts tiek panākts, ievadot ieteicamo devu. Šajā gadījumā nepieciešama rūpīga pacienta stāvokļa kontrole. Iespējams, ka Busilvex lietošana var paaugstināt citu ļaundabīgu audzēju rašanās risku nākotnē.

Jums jāinformē ārsts:

- ja Jums ir aknu, nieru, sirds vai plaušu problēmas;
- ja Jums ir bijušas krampju lēkmes anamnēzē;
- ja Jūs pašreiz lietojat citas zāles.

Pēc asinsrades šūnu transplantācijas, ja ārstēšana tiek veikta, izmantojot lielas devas un kombinācijā ar citām zālēm, var rasties asins recekļu veidošanās gadījumi mazajos asinsvados.

Citas zāles un Busilvex

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot. Iespējama Busilvex mijiedarbība ar citām zālēm.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja Jūs lietojat itrakonazolu un metronidazolu (lieto dažādu infekciju gadījumā) vai ketobemidonu (lieto sāpju ārstēšanai) vai deferazirokss (zāles, ko lieto, lai no organisma izvadītu pārmērīgu dzelzs daudzumu), jo tie var paaugstināt blakusparādību iespējamību.

Paracetamolu jālieto piesardzīgi ārstēšanas laikā ar Busilvex vai 72 stundas pirms tās.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ar Busilvex un aptuveni 6 mēnešus pēc tās sievietēm nedrīkst iestatāties grūtniecība.

Sievietēm pirms ārstēšanas ar Busilvex jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Ja viens no partneriem lieto Busilvex, jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Pēc ārstēšanas ar busulfānu Jums var būt neiespējami plānot grūtniecību (neauglība).

Ja Jūs domājat, ka vēlētos bērnus, Jums to vajadzētu apspriest ar ārstu pirms ārstēšanas. Busilvex var izraisīt arī menopauzes simptomus un meitenēm pirmspubertātes vecumā aizkavēt pubertātes sākumu.

Vīriešiem, kam ordinēts Busilvex, rekomendē neradīt bērnu terapijas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc tās.

3. Kā lietot Busilvex

Devas un lietošana

Busilvex deva tiks aprēķināta atbilstoši jūsu ķermeņa svaram.

Pieaugušajiem

Busilvex kombinācijā ar ciklofosfamīdu

- Ieteicamā Busilvex deva ir 0,8 mg/kg.
- Katras infūzijas ilgums ir 2 stundas.
- Busilvex ievada pirms transplantācijas ar 6 stundu intervālu 4 dienas pēc kārtas.

Busilvex kombinācijā ar fludarabīnu

- Ieteicamā Busilvex deva ir 3,2 mg/kg
- Katras infūzijas ilgums ir 3 stundas.
- Busilvex ievada pirms transplantācijas vienu reizi dienā 2 vai 3 dienas pēc kārtas.

Jaundzimušiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem (0-17 gadi)

Ieteicamā Busilvex deva kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalānu ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, tas ir 0,8-1,2 mg/kg ķermeņa masas.

- Busilvex ievada pirms transplantācijas ar 6 stundu intervālu 4 dienas pēc kārtas.

Terapija pirms Busilvex ievadīšanas

Pirms Busilvex lietošanas Jums tiks ievadīti

- pretepilepsijas līdzekļi, lai novērstu krampju lēkmes (fenitoīns un benzodiazepīni) un
- pretvemšanas līdzekļi, lai novērstu vemšanu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības

Visizteiktākās Busilvex terapijas vai transplantācijas procedūras izraisītās blakusparādības var ietvert cirkulējošo asinsķermenīšu skaita samazināšanos (paredzamā zāļu iedarbība, lai Jūs sagatavotu transplantāta infūzijai), infekciju, aknu darbības traucējumus, t.sk., aknu vēnu nosprostošumu,

transplantāta atgrūšanas slimību (Jūsu organisms atgrūž transplantātu) un plaušu komplikācijas. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsainu un aknu enzīmus, lai atklātu un ārstētu minētos gadījumus.

Citas blakusparādības var būt šādas

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

Asinis: cirkulējošo asinsķermenīšu (sarkano un balto) un trombocītu skaita samazināšanās. **Infekcijas.** **Nervu sistēma:** bezmiegs, nemiers, reibonis un depresija. **Uzturs:** ēstgribas zudums, magnija, kalcija, kālija, fosfātu, albumīnu līmeņa asinīs pazemināšanās un cukura līmeņa asinīs paaugstināšanās. **Sirds-asinsvadu sistēma:** sirdsdarbības paātrināšanās, asinsspiediena paaugstināšanās vai pazemināšanās, vazodilatācija (stāvoklis, kad paplašinās asinsvadu lūmens) un asins trombu veidošanās. **Elpošanas sistēma:** elpas trūkums, deguna tecēšana (rinīts), rīkles iekaisums, klepus, žagas, deguna asiņošana, patoloģiski trokšņi elpojot. **Kuņģa-zarnu trakts:** slikta dūša, mutes gļotādas iekaisums, vemšana, sāpes vēderā, caureja, aizcietējumi, grēmas, diskomforts anālās atveres apvidū, šķidrums vēdera dobumā (ascīts). **Aknas:** aknu palielināšanās, dzelte, aknu vēnu nosprostošanās. **Āda:** izsitumi, nieze, matu izkrišana. **Muskuļi un kauli:** muguras, muskuļu un locītavu sāpes. **Nieres:** kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, diskomforts urinācijas laikā, samazināta urīna izdale un asins piejaukums urīnā. **Vispārīgie traucējumi:** drudzis, galvassāpes, nespēks, drebuļi, sāpes, alerģiskas reakcijas, tūska, sāpes vai iekaisums injekcijas vietā, sāpes krūtīs, gļotādu iekaisums. **Izmeklējumi:** aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un ķermeņa masas pieaugums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

Nervu sistēma: apmulsums, nervu sistēmas darbības traucējumi. **Uzturs:** zems nātrija līmenis asinīs. **Sirds-asinsvadu sistēma:** sirds ritma izmaiņas un traucējumi, šķidruma aizture vai sirds somiņas iekaisums, samazināts sirds izsviedes tilpums. **Elpošanas sistēma:** elpošanas ritma pieaugums, elpošanas mazspēja, asinsizplūdums alveolās, astma, vissīkākā plaušu daļu kolapss, šķidruma uzkrāšanās pleiras dobumā. **Kuņģa-zarnu trakts:** barības vada gļotādas iekaisums, zarnu nosprotojums, vemšana ar asinīm. **Āda:** ādas krāsas traucējumi, ādas apsārtums, ādas lobīšanās. **Nieres:** slāpekļa komponentu daudzuma palielināšanās asinsritē, mērena nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Nervu sistēma: delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums, smadzeņu darbības traucējumi, asinsizplūdums smadzenēs un krampju lēkmes. **Sirds-asinsvadu sistēma:** augststilba artērijas tromboze, sirds pārsitieni, sirdsdarbības pavājināšanās, kapilāru (sīko asinsvadu) caurlaidības sindroms. **Elpošanas sistēma:** skābekļa koncentrācijas asinīs samazināšanās. **Kuņģa-zarnu trakts:** kuņģa un/vai zarnu asiņošana.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Dzimumdziedzeru disfunkcija.

Lēcas slimības, tostarp acs lēcas apduļķošanās (katarakta) un neskaidra redze (keratokonuss).

Menopauzes simptomi un sieviešu neauglība.

Smadzeņu abscess, ādas iekaisums, ģeneralizēta infekcija.

Aknu darbības traucējumi.

Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs.

Paaugstināts urīnskābes un urīnvielas līmenis asinīs.

Nepilnīga zobu attīstība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Busilvex

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes Derīgs līdz.

Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīdu 9 mg/ml (0,9%) saglabājas 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku), uzglabājot 20 °C ± 5 °C vai 12 stundas, uzglabājot 2 °C-8 °C, kam seko 3 stundu uzglabāšana 20 °C ± 5 °C (ieskaitot infūzijas laiku).
Nesasaldēt!

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Busilvex satur

- Aktīvā viela ir busulfāns (*busulfan*). 1 ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna (60 mg/ flakonā).
Pēc atšķaidīšanas: viens ml šķīduma satur aptuveni 0,5 mg busulfāna.
- Citas sastāvdaļas ir dimetilacetamīds un makrogols 400.

Busilvex ārējais izskats un iepakojums

Busilvex ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, un tas iepakots bezkrāsainos flakonos; katrs flakons satur 60 mg busulfāna.

Busilvex ir pieejams apvienotā iepakojumā, kas satur 2 iepakojumus, katrā pa 4 flakoniem.

Atšķaidīts Busilvex šķīdums ir caurspīdīgs un bezkrāsains.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Francija

Ražotājs

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du bearn

F-64320 Idron

Francija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

<-----
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU LIETOŠANAI.

Busilvex 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
(*Busulfan*).

Izlasiet šos norādījumus pirms Busilvex sagatavošanas lietošanai un ievadīšanas.

1. IEPAKOJUMS

Busilvex pieejams caurspīdīga, bezkrāsaina šķīduma veidā pa 10 ml caurspīdīga stikla (tips I) flakonos. Pirms lietošanas Busilvex šķīdums jāatšķaida.

2. REKOMENDĀCIJAS DROŠAI PREPARĀTA SAGATAVOŠANAI

Nepieciešams ievērot procedūras, kas paredzētas atbilstoši pretvērša zāļu sagatavošanai un iznīcināšanai.

Visu šķīdumu pārvietošanas procedūru gadījumā nepieciešams stingri ievērot aseptiskus apstākļus, galvenokārt izmantojot vertikālās laminārās gaisa plūsmas vilkmes skapi.

Tāpat kā lietojot citus citotoksiskus savienojumus, lietojot un sagatavojot Busilvex šķīdumu, jāievēro piesardzība:

- ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu,
- ja Busilvex vai atšķaidītais Busilvex šķīdums nokļūst uz ādas vai gļotādām, tās nekavējoties pilnībā jānomazgā ar ūdeni.

Atšķaidīšanai nepieciešamā Busilvex un šķīdinātāja daudzuma aprēķināšana

Pirms lietošanas Busilvex jāatšķaida vai nu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

Šķīdinātāja daudzumam jābūt 10 reižu lielākam par Busilvex tilpumu, lai Busilvex galīgā koncentrācija būtu aptuveni 0,5 mg/ml.

Ievadīšanai nepieciešamā Busilvex un šķīdinātāja daudzumu var aprēķināt sekojoši: pacientam ar ķermeņa masu Y kg:

- Busilvex daudzums:

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

_____ = atšķaidīšanai nepieciešamais Busilvex (A ml)

6 (mg/ml)

Y: Pacienta ķermeņa masa (kg)

D: Busilvex deva (skatīt ZA 4.2. nodaļu)

- Šķīdinātāja daudzums

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

Lai pagatavotu galīgās koncentrācijas šķīdumu infūzijai, (A) ml Busilvex jāpievieno (B) ml šķīdinātāja (9 mg/ml (0,9%) - nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām).

Šķīduma sagatavošana infūzijai

Busilvex jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, lietojot sterilu infūzijas sistēmu.

- Izmantojot šļirci, kas nav izgatavota no polikarbonāta, ar adatu:
 - no ampulas šļircē jāievelk aprēķinātais Busilvex daudzums,
 - šļirces saturs jāievada infūzijas maisā (vai šļircē), kas jau satur izvēlēto šķīdinātāju aprēķināto daudzumu. Busilvex vienmēr jāpievieno šķīdinātājam, nevis šķīdinātāju pie

Busilvex. Busilvex nedrīkst ievadīt infūzijas maisā, kas nesatur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām

- Atšķaidītais šķīdums pilnīgi jāsamaisa, apgriežot maisu vairākas reizes.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma infūzijām satur 0,5 mg busulfāna.

Atšķaidītais Busilvex ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

Norādījumi lietošanai

Pirms un pēc infūzijas izskalojiet paredzēto infūzijas sistēmu ar apmēram 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.

Tā kā ātra Busilvex infūzija nav pārbaudīta un netiek rekomendēta, atlikušās zāles nedrīkst ievadīt infūzijas caurulītē.

Visa ordinētā Busilvex deva jāievada divu vai trīs stundu laikā atkarībā no sagatavojošās terapijas.

Nelielus tilpumus var ievadīt 2 stundu laikā, izmantojot elektriskās šļirces. Šajā gadījumā jāizmanto infūzijas ierīces ar minimālu priekštelpi (tas ir, 0,3-0,6 ml), ko uzpilda ar zāļu šķīdumu pirms pašas Busilvex infūzijas, tad izskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes šķīdumu (5%) injekcijām.

Busilvex nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaicīgi ar citiem intravenoziem šķīdumiem.

Nesaderības dēļ, ievadot Busilvex, nedrīkst izmantot polikarbonātu saturošas infūzijas sistēmas sastāvdaļas.

Vienreizējai lietošanai. Lietot drīkst tikai caurspīdīgu šķīdumu bez jebkādam saredzamām daļiņām.

Uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 5% glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām 9 mg/ml (0,9%) saglabājas 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku), uzglabājot 20 °C ± 5 °C vai 12 stundas, uzglabājot 2 °C-8 °C, kam seko 3 stundu uzglabāšana 20 °C ± 5 °C (ieskaitot infūzijas laiku).

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas.

3. ATBILSTOŠAS IZNĪCINĀŠANAS PROCEDŪRA

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši ar vietējām prasībām citotoksiskām zālēm.