

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Busilvex 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 6 mg ta' busulfan (60 mg f'10 ml).
Wara lis-sustanza tkun dilwita: 1 ml tat-soluzzjoni fih 5 mg ta' busulfan
Għall-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)
Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Busilvex li jingħata qabel il-ċiklofosfamid (BuCy2) hu indikat bħala trattament kondizzjonarju qabel it-trapjant konvenzjonali taċ-ċelluli ematopojetici proġenitrici (HPCT) f'pazjenti adulti meta din it-taħlita hi meqjusa bħala l-aħjar għażla li hemm.

Busilvex segwit minn Fludarabine (FB) hu indikat bħala trattament kondizzjonarju qabel trapjant taċ-ċelluli amatojetici proġenitrici (HPCT) f'pazjenti adulti li huma kandidati għar-*regimen* kondizzjonarju b'intensità mnaqqsqa.

Busilvex li jingħata qabel iċ-ċiklofosfamid (BuCy4) jew melfalan (BuMel) hu indikat bħala trattament kondizzjonarju qabel it-trapjant konvenzjonali taċ-ċelluli ematopojetici proġenitrici f'popolazzjoni pedjatrika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti tal-Busilvex għandu jkun taħt is-sorveljanza ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament kondizzjonarju qabel it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetici proġenitrici.

Busilvex għandu jittiehed qabel it-trapjant taċ-ċelluli ematopojetici proġenitrici (HPCT).

Pożoloġija

Busilvex flimkien ma' ċiklofosfamid jew melfalan

Fl-adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika (minn 0 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' Busilvex hi kif tidher hawn taht:

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

u wara ikun hemm:

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

Busilvex jingħata bħala infużjoni ta' sagħtejn kull 6 sigħat fuq medda ta' 4 ġranet konsekuttivi għal total ta' 16-il doża qabel iċ-ċiklofosfamid jew il-melfalan u t-trapjant taċ-ċelluli ematopojetici proġenitriċi (HPCT).

Pazjenti anzjani

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

Busilvex flimkien ma' fludarabine (FB)

Fl-adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika (minn 0 sa 17-il sena)

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

Pazjenti anzjani

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

Pazjenti hoxnin iżżejjed

Fl-adulti

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

Il-piż ideali tal-ġisem (IBW) huwa kkalkulat kif ġej:

IBW irġiel (kg) = 50 + 0.91x (tul f'ċentimetri-152);

IBW nisa (kg) = 45 + 0.91x (tul f'ċentimetri-152).

Piż aġġustat ideali tal-ġisem (AIBW) huwa kkalkulat kif ġej:

AIBW=IBW+0.25x (piż attwali tal-ġisem - IBW).

F'popolazzjoni pedjatrika

Il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat fi tfal u adoloxxenti hoxnin iżżejjed li għandhom indici tal-massa tal-ġisem Piż (kg)/(m²) > 30 kg/m² sakemm ma jkunx hemm aktar dejta disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Busilvex għandu jkun dilwit qabel l-ġhoti. Għandha tintlahaq konċentrazzjoni finali ta' madwar 0.5 mg/ml busulfan. Busilvex għandu jingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-ġilda permezz ta' kateter ġol-vina ċentrali.

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

Busilvex m'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni minn ġol-vina, *botus* jew injezzjoni periferali.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu premedikati permezz ta' prodotti mediċinali antikonvulżivi biex jimpedixxu attakki ta' puplesija liema attakki kienu rrapurtati meta tingħata doża għolja ta' busulfan. Hu rakkomandat li għandhom jingħataw antikonvulżivi 12-il s. qabel il-Busilvex sa 24 s. wara l-aħħar doża ta' Busilvex.

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

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

Tqala (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Fil-popolazzjoni pedjatrika, l-għadd assolut newtrofil $<0.5 \times 10^9/l$ f' medjan ta' 3 ġranet ta' wara t-trapjant ġie irreġistrat f' 100% tal-pazjenti u dam 5 u 18.5 ġranet fi trapjant awtologuż u alloġenejiku rispettivament. Fit-tfal, it-tromboċitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ jew kien hemm bżonn ta' transfużjoni tal-pjastrini) irriżultat f' 100% tal-pazjenti. Anemja (emoglobina < 8.0 g/d) irriżultat f' 100% tal-pazjenti.

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

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

Indeboliment fil-fwied

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

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

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

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

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

Wiehed għandu jgħid jekk għandux ikun hemm monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni renali matul it-terapija bil-Busilvex (ara sezzjoni 4.8).

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

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

Fertilità

Busulfan jista' jfixkel il-fertilità. Mela, irġiel li jkunu kkurati bil-Busilvex jingħataw parir li ma jnisslu l-ebda tarbija matul u sa 6 xhur wara t-trattament u jiksbu pariri fuq iċ-ċrijo-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibilità ta' infertilità irreversibbli kaġun tat-terapija bil-Busilvex. Pazjenti premenopawwali spiss ikollhom suppressjoni ovariana u amenorrea b'sintomi menopawwali. It-trattament bil-Busulfan f'tifla preadolesxenti fixkel il-bidu tal-pubertà minhabba l-falliment ovarjan. Kien irrapportat li pazjenti maskili esperjenzaw impotenza, sterilità, azoospermja, u atrofiya testikulari. Is-solvent dimetilacetamide (DMA) għandu mnejn ifixkel il-fertilità. DMA inaqqas il-fertilità tal-annimali gerriema maskili u femminili (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Każijiet ta' mikroangjopatija trombotika wara trapjant ta' ċelluli emapoetiċi (HCT), inklużi każijiet fatali, kienu rrapportati f' *regimen* kondizzjonarji ta' doża għolja fejn busulfan ingħata flimkien ma' trattament ieħor ta' kondizzjonament.

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

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

Hemm ukoll rapporti ppubblikati ta' każijiet ta' żieda fil-livelli fil-plażma ta' busulfan wara l-ġhoti ta' metronidazole. Pazjenti li qed jiġu kkurati b'busulfan u itraconazole jew metronidazole għandhom jiġu mgħassa mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità ta' busulfan.

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni meta busulfan ingħaqad ma' fluconazole (sustanzi antifungali) Studji ppubblikati dwar adulti ddiskrivew li ketobemidon (analġesiku) għandu mnejn ikun assoċjat ma' livelli għoljin plażmatiċi ta' busulfan. Mela hu rrakkomandat li għandha tingħata kura speċjali meta ikun hemm taħlit taż-żewġ kompożizzjonijiet.

Fl-adulti, għar-*regimen* BuCy2 ġie rrapportat li l-intervall tal-hin bejn l-aħħar għotja mill-ħalq tal-busulfan u l-ewwel għotja tal-ċiklofosfamid għandu mnejn jinfluwenza l-iżvilupp tat-tossiċitajiet. Incidenza mnaqqsa tal-Marda Okklussiva Veiġina Epatika (HVD) u ta' *regimen*-relatat mat-tossiċità kien nnotat f'pazjenti meta l-perijodu ta' żmien bejn l-aħħar doża tal-busulfan mill-ħalq u l-ewwel doża ta' ċiklofosfamid hu > 24 siegħa.

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

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

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

Il-paracetamol hu deskritt li kapaċi jnaqqas il-livelli tal-glutatijon fid-demmi u fit-tessuti, u għalhekk għandu mnejn jnaqqas it-tkeċċija tal-busulfan meta jintużaw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Fenitojin jew benzodijazepini ngħataw għall-profilasi tal-puplesija fil-pazjenti li hađu sehem fl-istudji kliniċi li saru bil-busulfan mogħti ġol-vini (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

L-ġhoti sistematiku konkomitanti tal-fenitojin lill-pazjenti li ngħataw doża għolja tal-busulfan kien irrapportat li wassal għal żjieda fit-tkeċċija tal-busulfan, minhabba l-induzzjoni tal-glutatijon-S-transferasi filwaqt li ma kienet irrapportata l-ebda interazzjoni meta l-benzodijazepini bħal ngħidu aħna dijazepam, klonazepam jew lorazepam kienu wżati biex jimpedixxu l-puplesiji b'doża għolja ta' busulfan.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta l-effett induttiv ta' fenitojin fuq id-dejta ta' Busilvex. Prova klinika fil-fażi II saret biex tevalwa l-influwenza tal-kura għall-profilassi tal-puplesija fuq farmakokinetiċi busulfan ġol-vini. F'dan l-istudju 24 pazjenti adulti ingħataw clonazepam (0.025-0.03 mg/kg/kuljum bħala infużjonijiet IV kontinwi) bħala terapija antikonvulsanti u d-dejta PK ta' dawn il-pazjenti kienu mqabbla ma' dejta storika miġbura f'pazjenti kkurati bil-fenitojin. L-analiżi tad-dejta skont il-metodu tal-popolazzjoni farmakokinetika ma' weriet l-ebda differenza fuq it-tneħħija ta' busulfan mogħtija

għol-vini bejn terapiji bbażati fuq fenitojin u clonazepam u b'hekk espożizzjonijiet tal-plażma ta' busulfan simili kienu miksuba b'kwalunkwe tip ta' profilassi tal-puplesija.

Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni meta l-busulfan inghaqad ma' antijemitiċi 5-HT₃ bħal ngħidu ahna ondansetron jew granisetron.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Busilvex flimkien ma' ċiklofosfamid jew melphalan

Fl-adulti

Tagħrif dwar reazzjonijiet avversi inkisbu minn żewġ studji kliniċi (n=103) tal-Busilvex.

Tossiċitajiet serji li kienu jnvolv u s-sistemi ematoloġiċi, epatiċi u respiratorji kienu meqjusa bħala konsegwenzi mistennija tar-regimen kondizzjonarju u l-proċess tat-trapjant. Dawn jinkludi l-infezzjoni u l-marda tat-trapjant-kontra r-riċevitur (GVHD) li għalkemm mhumix direttament relattati, kienu l-kawżi maġġuri tal-morbidità u l-mortalità, speċjalment fil-każ ta' HPCT alloġeniku.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:

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

Disturbi fis-sistema immuni:

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

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet:

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

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:

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

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinati:

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Disturbi fis-sistema immuni:

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

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet:

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

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:

Transaminasi elevati grad 3 kien irrapportat f'24% tal-pazjenti. Mard okklużiv tal-vini (VOD) kien irrapportat f'15% (4/27) u 7% (2/28) tat-trapjant awtologuż u dak alloġenejiku rispettivament. VOD li kienu osservati la kienu fatali u lanqas severi u kienu riżolti kollha.

Busilvex flimkien ma' fludarabine (FB)

Fl-adulti

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

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

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet:

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

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

Disturbi gastrointestinali:

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

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria:

Kien issuġġerit li korsijiet kondizzjonarji li kellhom fludarabine kienu assoċjati ma' inċidenza ogħla ta' infezzjonijiet opportunistiċi wara t-trapjant minhabba l-effett immunosoppressiv ta' fludarabine. Ċistite emorraġika ttardjata li sehhet ġimagħtejn wara t-trapjant x'aktarx li hi relatata ma' infezzjoni/attivazzjoni mill-ġdid virali. Ċistite emorraġika li tinkludi ċistite emorraġika indotta minn infezzjoni virali ġiet irrappurtata f' medda ta' bejn 16% u 18.1%.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:

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

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

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

Sommarji tar-reazzjonijiet avversi migħbura f'tabella

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

Busilvex flimkien ma' ċiklofosfamid jew melphalan

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Rinite Faringite			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija Tromboċitopenija Newtrogenija bid-deni Anemija Panċitopenija Newtrogenija febrili			
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni allergika			
Disturbi endokrinali				Ipogonadiżmu **
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoreksja Iperglicemija Ipokalcemija Ipokalemija Ipomagnesemija Ipofofatemija	Iponatremija		
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà Depressjoni Insomnija	Konfużjoni	Delirjum Nervożità Alluċinazzjoni Aġitazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras Sturdament		Aċċessjoni Enċefalopatija Emorraġija ċerebrali	
Disturbi fl-ġhajnejn				Katarretta Traqqiq tal-kornea Disturbi fil-lenti ***
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Arritmija Fibrillazzjoni atrijali Kardjomegali Effużjoni perikardjali Perikardite	Ekstrasistoli ventrikulari Bradikardija	
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni Ipotensjoni Vasodilatatazzjoni Trombożi		Trombożi tal-arterja femorali Sindrom ta' nixxija kapillari	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispneja Epistassi Sogħla Sulluzzu	Iperventilazzjoni Difett respiratorju Emorraġiji Alveolari Ażma Atelektasi Effużżjoni Plewrali	Ipossja	Mard interstizjali tal-pulmun**
Disturbi gastro-intestinali	Stomatite Dijarea Dardir Irrimettar Dispepsja Ugħigh fl-istonku Axxite Stitikezza Skomfort anali	Ilejus Ematemesi Esofagite	Emorraġija gastro-intestinali	Ipoplażja fis-snien**
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Epatomegalija Suffejra	Marda tal-vini okklussivi epatiċi*		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Prurite Alopeċija	Deskwamazzjoni tal-ġilda Eritema Mard tal-pigmentazzjoni Tgaxxir tal-ġilda		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Majalgja Ugħigh fid-dahar Artralġja			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Disuriya Oliguriya	Ematurija Insuffiċjenza moderata tal-kliewi		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider				Menopawża prematura Falliment tal-ovarju
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja Kesħa Deni Ugħigh fis-sider Edema Edema ġenerali Ugħigh Ugħigh jew infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Mukositi			

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Investigazzjonijiet	Żieda fit-transaminasi Żieda fil-bilirubin Żieda fil-GCT Żieda f'alkaline phosphatases Żieda fil-piż Hsejjes anormali fin-nifs Kreatinina elevata	Żieda fil-BUN Tnaqqis fil-frazzjoni ta' tfigh 'il-barra		

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

**rapportati wara tqeghid fis-suq bi busulfan IV

**rapportati wara tqeghid fis-suq bi busulfan orali

Busilvex flimkien ma' fludarabine (FB)

L-inċidenza ta' kull reazzjoni avversa ppreżentata fit-tabella li ġejja kienet definita skont l-ogħla inċidenza osservata fi provi kliniċi ppubblikata fil-kors ta' RIC li għalih il-popolazzjoni kkurata b'FB kienet identifikata b'mod ċar, kienu x'kienu l-iskedi tal-ghoti ta' busulfan u l-punti aħharin.

Reazzjonijiet avversi rrappurtati bħala aktar minn każ iżolat huma elenkati hawn taht, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux magħruf*
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni virali Aktivazzjoni mill-ġdid ta' CMV Aktivazzjoni mill-ġdid ta' EBV Infezzjoni batterjali	Infezzjoni fungali invażiva Infezzjoni pulmonari	Axxess tal-moħħ Ċellulite Sepsis
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			Newtropenija bid-deni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoalbuminemija Disturb tal-elettroliti Iperglicemija		Anoreksja
Disturbi psikjatriċi			Aġitazzjoni Stat ta' konfużjoni Allucinazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġiġħ ta' ras Disturbi fis-sistema nervuża [Mhux Ikklassifikati X'imkien ieħor]	Emorraġija ċerebrali Enċefalopatija
Disturbi fil-qalb			Fibrillazzjoni atriġali
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji u medjastinali		Emorraġija pulmonari	Waqfien tan-nifs

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux magħruf*
Disturbi gastro-intestinali	Dardir Rimettar Dijarea Stomatite		Emorraġija gastro-intestinali Ipoplażja fis-snien*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mard tal-fwied veno okklusiv		Suffeġra Disturbi fil-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessutti ta' taħt il-ġilda		Raxx	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Ċistite emorraġika**	Disturb renali	Oliguriya
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mukożite		Astenja Edema Ugħigħ
Investigazzjonijiet	Żieda fit-transaminases Żieda fil-bilirubina Żieda fl-alkaline phosphatases	Livell għoli ta' kreatinina	Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm Żieda tal-uric acid fid-demm Żieda tal-urea fid-demm Żieda ta' GGT Żieda fil-piż

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

** tinkludi ċistite emorraġika kkawżata minn infezzjoni virali

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sulfonati alkili, Kodiċi ATC: L01AB01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Busilvex flimkien ma' ċiklofosfamid

Fl-adulti

Id-dokumentazzjoni fuq is-sigurtà u l-effikaċja tal-Busilvex flimkien mal-ċiklofosfamid fir-*regimen* BuCy2 qabel il-HPCT alloġenejiku konvenzjonali u/jew awtologuż huma bbażati fuq żewġ studji kliniċi (OMC-BUS-4 u OMC-BUS-3).

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Busilvex flimkien ma' fludarabine (FB)

Fl-adulti

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

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi tal-Busilvex kienu investigati. It-tagħrif li kien ipprezentat dwar il-bijotrasformazzjoni u t-tkeċċija hu bbażat fuq il-busulfan mogħti mill-ħalq.

Farmakokinetika f'adulti

Assorbiment

Il-farmakokinetiċi ta' busulfan mogħti ġol-vini kien studjat f'124 pazjent evalwabbli wara infużjoni minn ġol-vina ta' 2 sigħat għal total ta' 16-il doża fuq firxa ta' erbat ijiem. Id-disponibilità immedjata u kompleta tad-doża inkisbet wara l-infużjoni minn ġol-ġilda tal-busulfan. Esponiment simili għaddemm kien osservat meta tqabblu konċentrazzjonijiet tal-plażma f'pazjenti adulti li rċievew busulfan mogħti mill-ħalq u mogħti ġol-vini f'1 mg/kg u 0.8 mg/kg rispettivament. Varjabilità baxxa inter (CV=21%) u intra (CV=12%) fil-pazjenti dwar esponiment għal-busulfan intwera permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, li sar fuq 102 pazjent.

Distribuzzjoni

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

Il-konċentrazzjonijiet tal-Busulfan fil-fluwidu ċerebrospinali hu paragonabbli ma' dawh fil-plażma għalkemm dawn il-konċentrazzjonijiet mhumiex probabbilment biżżejjed fil-każ ta' attività anti-nejoplastika.

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Madwar 30% tad-doża mogħtija hi mkeċċija fl-awrina fuq firxa ta' 48 sigħat b'1% bħala busulfan mhux mibdul. L-eliminazzjoni fil-hara hi negligibbli. L-irbit irreversibbli tal-proteini għandu mnejn jispjega għala dak li jkun ma jfiq x għal kollox. Il-kontribuzzjoni għall-metaboliti li jdumu hafna mhix eskluża.

Linearità

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

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

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment fil-fwied u renali

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

L-effetti tal-anormalità epatika fuq id-disponibilità tal-busulfan li jingħata ġol-vini ma ġewx assessjati.

Madankollu r-riskju ta' tossiċità tal-fwied għandu mnejn jiżdied f'din il-popolazzjoni.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

(monitoraġġ terapewtiku tal-medicina) għal aġġustament tad-doża jista' jtejjeb il-prestazzjoni immirata ta' busulfan, speċjalment fit-tfal żgħar u trabi tat-twelid.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi:

It-trapjant imnexxa fil-każ tal-pazjenti kollha matul l-istudji tal-fażi II u dan jissuggerixxi l-validità tal-AUCs immirati. Meta kien hemm il-VOD dan ma kienx marbut ma' esponiment eċċessiv. Ir-relazzjoni PK/PD kien osservat bejn l-istomatite u l-AUCs f'pazjenti awtologużi u bejn żjieda fil-bilirubin u l-AUCs f'analizi magħdud ta' pazjenti li għamlu trapjant awtologuż u alloġenejiku.

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

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

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

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

Dożi ripetuti ta' DMA ipproduċew sinjali ta' tossiċità fil-fwied, l-ewwel kien hemm żjieda fl-eżimi klinikali tas-serum u wara kien hemm tibdil istopatoloġiku fl-epatociti. Dożi oghla jistgħu jipproduċu nekrozi epatika u wiehed jista' jara l-ħsara fil-fwied wara esponimenti waħdanin b'doża għolja.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dimethylacetamide
Makrogol 400.

6.2 Inkompattibbiltajiet

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

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti: 3 snin

Soluzzjoni mahlula:

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

- 8 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) wara lis-sustanza kienet miżjuda bl-ilma meta tkun, maħżuna f' $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- 12-il siegħa wara lis-sustanza tkun miżjuda bl-ilma meta tkun maħżuna f'temperatura minn 2°C sa 8°C u wara tkun maħżuna għal 3 sigħat f' $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatement wara li jkun miżjud bl-ilma. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħin tal-ħażen meta jintuża u l-kondizzjonijiet qabel l-użu jaqgħu fuq spallejn minn fuq l-prodott u normalment ma jkunux aktar mill-kondizzjonijiet li semmejna hawn fuq meta s-sustanza tkun miżjuda bl-ilma taħt kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Tagħmilx is-soluzzjoni dilwita fil-frیża.

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

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

10 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjetti tal-ħġieġ ċari (tip I) b'tapp tal-gomma tal-butyl mgħottijin b'għatu vjola li jinfetx b'daqqa ta' saba' ssigillat tal-aluminju. Pakkett multiplu li fih 8 (2 pakketti ta' 4) kunjett.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni tal-Busilvex

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

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

L-istess bħal fil-każ ta' tahlit iehor ċitotossiku, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun qed jimmaniġġja u jipprepara t-tahlita Busilvex:

- L-użu tal-ingwanti u hwejjeg protettivi hu rrakkomandat.
- Jekk il-Busilvex jew it-tahlita Busilvex miżjuda bl-ilma tmiss mal-ġilda jew il-mukoża, aħsilhom sewwa bl-ilma immedjatement.

Kalkulazzjoni tal-kwantità ta' Busilvex li għandha tkun miżjuda bl-ilma u tad-dilwent.

Busilvex għandu jkun miżjud bl-ilma qabel ma jintuża jew b'soluzzjoni tal-klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows ta' 5% għall-injezzjoni.

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

L-ammont ta' Busilvex u d-dilwent li ser jinghata għandu jkun ikkalkulat kif ġej:
għal pazjent li għandu piż tal-ġisem Y kg:

- Kwantità ta' Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml ta' Busilvex li għandu jkun miżjud bl-ilma}$$

Y: piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg

D: doża ta' Busilvex (ara sezzjoni 4.2)

- Kwantità ta' dilwent:

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

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

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

- Busilvex għandu jiġi ppreparat minn professjonista fil-kura tas-saħħa billi tuża tekniċi sterili għat-transferiment. Uża siringa polikarbonata iffittjata b'labra:
 - l-volum ikkalkulat tal-Busilvex għandu jitneħħa mill-kunjett.
 - is-sustanza tas-siringa għandu jiġi żvojjat f'borża li tintuża għal ġol-vini (jew siringa) li diġà fiha l-ammont ikkalkulat tad-dilwent magħżul. Busilvex għandu dejjem jiżdied mad-dilwent, mhux id-dilwent ma' Busilvex. Busilvex m'għandux jitpoġġa go borża li tintuża għal ġol-vini li ma fihx soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' glukows ta' 5% għall-injezzjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi mħallta sewwa billi taqleb ta' taht fuq diversi drabi.

Wara li tkun miżjuda bl-ilma, 1 ml tas-soluzzjoni għall-infużjoni fiha 0.5 mg ta' busulfan.

Meta l-Busilvex ikun miżjud bl-ilma, dan ikun soluzzjoni ċara bla kulur.

Struzzjonijiet għall-użu

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

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

Id-doża kollha preskritta tal-Busilvex għandha tinghata fuq firxa ta' sagħtejn jew tliet sigħat jiddependi mir-*regimen* kondizzjonarju.

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

Busilvex m'għandux jiġi infużat konkomitament ma' tahlit likwidi ieħor mill-ġol vini.

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

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

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

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Franza

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

EU/1/03/254/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Lulju 2003
Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Lulju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

XX/SSSS

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn -Idron
F-64320
Franza

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A.TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA BIL-KAXXA BLU

{Kaxxa li fiha 8 kunjetti ta' 10ml}

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Busilvex 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
busulfan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Ml wieħed ta' konċentrat fih 6 mg ta' busulfan u jipprovdi 0.5 mg/ml ta' busulfan wara lis-sustanza tkun miżjuda bl-ilma

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Kull kunjett fih Dimetilaċetamid u Makrogol 400

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Pakkett multiplu: 8 (2 pakketti ta' 4) kunjett ta' 10 ml
60 mg kull kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini (IV)
Irid ikun imhallat bl-ilma qabel ma tużah
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku: uża b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:
Aqra l-fuljett għal kemm idum tajjeb mediċina dilwita

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C)



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

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

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

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

EU/1/03/254/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ristretta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – 2D BARCODE

2D barcode li għandu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMIDJARJU MINGHAJR IL-KAXXA BLU

{kaxxa li fiha 4 kunjetti ta' 10ml}

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

60 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat
10 ml 4 kunjetti ta' 10ml. Komponent f'pakketti multipli, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini (IV)
Irid ikun imħallat bl-ilma qabel ma tużah
Aqra l-fuljett ta' tagħrif tal-pakkett qabel l-użu.

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

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ (2°C – 8°C)

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

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

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

EU/1/03/254/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI ŻĠĦAR EWLENIN

{Kunjett ta' 10 ml tip I tal-ħġieg}

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Busilvex 6 mg/ml konċentrat sterili
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

60 mg/10 ml

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B.FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Busilvex 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. busulfan

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

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

X' fih dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Busilvex U u għalxiex jintuża

Busilvex fih is-sustanza attiva busulfan, li tappartjeni għall-grupp ta' medicini msejha agenti alkilatini. Busilvex ikisser il-mudullun oriġinali qabel it-trapjant.

Busilvex jintuża fil-każ tal-adulti, tfal li għadhom kemm twieldu, tfal u adoloxxenti bħala **trattament qabel it-trapjant**.

Fl-adulti Busilvex jintuża flimkien ma' ċiklofosfamid jew fludarabine.

Fit-trabi tal-idejn, fit-tfal u fl-adoloxxenti, Busilvex jintuża b'taħlita ma' ċiklofosfamidi jew mal-melfalan.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Busilvex

Tużax Busilvex:

- jekk inti allergiku/a (tbati minn sensitività eċċessiva) għal busulfan jew għal xi sustanzi oħra ta' Busilvex elenkati fis-sezzjoni 6,
- jekk int tqila, jew taħseb li tista' tkun tqila

Twissijiet u prekawzjonijiet

Busilvex hi medicina citotossika qawwija li tikkaguna tnaqqis sostanzjali ta' ċelluli tad-demm. Meta tingħata d-doża rrakkomandata, dan hu l-effett mixtieq. Għalhekk ser isir monitoraġġ bir-reqqa. Jista' jiġri li l-użu tal-Busilvex għandu mnejn iżied ir-riskju li int tbaġhti minn malinnjità oħra fil-futur.

Int għandek tinforma lit-tabib tiegħek:

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

Każijiet ta' formazzjoni ta' emboli tad-demm fil-vini ż-żgħar jistghu jidhru wara trapjant ta' ċelluli ematopojetici (HCT) ma' doża għolja tat-trattament tiegħek flimkien ma' medicini oħrajn.

Mediċini oħra u Busilvex

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew haċċ dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra anki daww mingħajr riċetta. Busilvex jista' jirreaġixxi ma' mediċini oħra.

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

L-użu ta' paracetamol 72 siegħa qabel it-tehid jew ma' Busilvex għandu jsir b'attenzjoni kbira.

Tqala, treddiġ u fertilità

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

In-nisa għandhom jieqfu jreddgħu qabel ma jibdwu it-trattament bil-Busilvex.

Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet bil-kontraċettivi meta is-sieħeb jew is-sieħba jkun qad jieħdu l-Busilvex.

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

Irgiel ikkurati b'Busilvex huma avżati biex ma jsirux missierijiet matul u sa 6 xhur wara l-kura.

3. Kif għandek tuża Busilvex

Doża u għoti:

Id-doża ta' Busilvex se tiġi kkalkulata skont il-piż ta' ġismek.

Fl-adulti:

Busilvex flimkien ma' cyclophosphamide:

- Id-doża rakkomandata ta' Busilvex hi ta' 0.8 mg/kg
- Kull infużjoni se ddum sa għtejn
- Busilvex se jingħata kull 6 sigħat matul erbat ijiem konsekuttivi qabel it-trapjant.

Busilvex flimkien ma' ludarabine

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Busilvex b'taħlita ma' ċiklofosfamidi jew melfalan hi bbażata fuq il-piż ta' ġismek u tvarja bejn 0.8 u 1.2 mg/kg.

- Kull infużjoni ser iddum 2 sigħat
- Busilvex ser jingħata kull 6 sigħat matul 4 ġranet konsekuttivi qabel it-trapjant.

Mediċini qabel ma tibda tirċievi l-Busilvex:

Qabel ma tibda tiegħu l-Busilvex int ser tingħata l-mediċini li ġejjin:

- mediċini antikonvulsivi biex jimpedixxu puplessiji (fenitojn jew benzodjażepini) u
- mediċini antjemetiċi biex jimpedixxu r-ramettar.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Effetti sekundarji serji:

L-aktar effetti oħra serji tat-terapija Busilvex jew tal-proċedura tat-trapjant għandhom mnejn jinkludu tnaqqis fil-għadd taċ-ċelluli tad-demm li jkunu qed jiċċirkulaw (l-effett intiż tal-mediċina biex jippreparak għall-infużjoni tiegħek tat-trapjant), infezzjoni, mard tal-fwied inkluż l-imblokkar tal-vina tal-fwied, marda tat-trapjant kontra r-riċevitur (it-trapjant jattakka l-gismek) u komplikazzjonijiet pulmonari. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja il-għadd tiegħek tad-demm u l-enzimi tiegħek tal-fwied regolarment biex josserva u jimmaniġġja dawn il-każi.

Effetti sekundarji oħra jistgħu jinkludu:

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

Demm: tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demm li jkunu qed jiċċirkulaw (homor u bojod) u pjastrini.
Infezzjonijiet. Sistema nervuża: insomnja, ansjetà, stordament, u dipressjoni. **Nutrimient:** nuqqas ta' aptit, tnaqqis fil-manjesju, kalċju, potassju, fosfat, albumina fid-demm, u żjieda taz-zokkor fid-demm.
Kardijaku: żjieda fir-rata tal-qalb, żjieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, vazodilatatazzjoni (stat ta' kalibru oghla fil-vini/arterji tad-demm) u każi fejn jagħqad id-demm. **Respiratorji:** qtugħ ta' nifs, tnixxija mill-imnieher (rinite), mard tal-gerżuma, sogħla, sulluzzu, ħruġ ta' demm mill-imnieher, ħsejjes annormali tan-nifs. **Gastro-intestinali:** dardir, infjammazzjoni tal-mukoża tal-halq, rammettar, uġiġħ abdominali, dijarea, xedda, ħruġ ta' stonku, uġiġħ fit-toqba tas-sorm, likwidu fiż-żaqq. **Epatiku:** fwied imkabbar, suffejra, l-imblukkar ta' vina fil-fwied. **Gilda:** raxx, ħakk, jaqagħlek ix-xagħar.
Muskoli u għadam: uġiġħ fid-dahar, fil-muskoli u fil-ġogi. **Renali:** żjieda fit-tkeċċija tal-kreatinina, tħossok skomdu meta tagħmel l-awrina, u tnaqqis fil-kwantità ta' awrina u demm fl-awrina. **Ġenerali:** deni, uġiġħ ta' ras, debbolezza, tkexkix tal-bard, uġiġħ, reazzjoni allergika, oedema, uġiġħ ġenerali jew infjammazzjoni fis-sit fejn issir l-injazzjoni, uġiġħ fis-sider, infjammazzjoni tal-mukoża.
Investigazzjonijiet: enzimi elevati tal-fwied u tnaqqis fil-piż

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

Sistema nervuża: konfużjoni, disturbi fis-sistema nervuża. **Nutrimient:** sodjum baxx fid-demm
Kardijaku: tibdil u annormalitajiet fir-ritmu tal-qalb, żamma tal-fluwidu jew infjammazzjoni madwar il-qalb, tnaqqis fil-produzzjoni tal-qalb. **Respiratorji:** żjieda fir-ritmu tan-nifs, falliment respiratorju, emoraġġi alveolari, aźma, kollass ta' parti żgħira tal-pulmun, fluwidu madwar il-pulmun. **Gastro-intestinali:** infjammazzjoni tal-mukoża tal-esofagu, paralizi tal-imsaren, rammettar tad-demm. **Gilda:** Mard tal-kulur tal-gilda, ħmura tal-gilda, tqaxxir tal-gilda, **Renali:** żjieda fl-ammont ta' komponimenti ta' nitroġenu fid-demm, insuffiċjenza moderata renali, disturb renali.

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

Sistema nervuża: delirjum, nervożità, allucinazzjoni, aġitazzjoni, funzjoni annormali tal-moħħ, emoraġġja ċerebrali, u puplessija. **Kardijaku:** sadd tal-arterja femorali, taħbit ekstra tal-qalb, tnaqqis fir-rata tal-qalb, tqattir diffuż tal-fluwidu mill-kapillari (vini żgħar tad-demm) **Respiratorji:** tnaqqis fl-ossiġenu fid-demm **Gastro-intestinali:** ħruġ ta' demm fl-istonku u/jew l-imsaren.

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

Disfunzjoni tal-glandoli sesswali.

Disturbi fil-lenti li jinkludu ċpar fil-lenti tal-ghajnejn (katarretti), u viżjoni mċajpra (traqqiq fil-kornea)

Sintomi ta' menopawża u infertilità fin-nisa

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

Disturbi fil-fwied.

Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm.

Żieda tal-uric acid u tal-urea fid-demm.

Żvilupp mhux komplut tas-sniien.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Busilvex

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Kunjetti mhux miftuħa:

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Soluzzjoni dilwita:

Stabilita kimika u fizika stabbilita wara d-dilwizzjoni ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose 5% jew klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għet murija għal 8 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi ta' $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ jew 12-il siegħa wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi bejn $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ segwiti bi ħżin ta' tliet sigħat f'temperaturi ta' bejn $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (inkluż il-ħin tal-infużjoni).

Tagħmlux fil-frizja.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Busilvex

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

Kif jidher Busilvex u l-kontenut tal-pakkett

Busilvex huwa konċenrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u jingħata f'kunjetti tal-ħġieġ, b'kull kunjett li jkun fih 60 mg ta' busulfan.

Busilvex huwa disponibbli f'pakketti multipli li fihom 2 pakketti, kull wieħed fih 4 kunjetti.

Meta jkun dilwit, Busilvex ikun ċar u mingħajr kulur.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franza

Manifattur

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Franza

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku

GWIDA TA' PREPARAZZJONI

Busilvex 6 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Busulfan

Aqra din il-gwida qabel ma tipprepara u tagħti l-Busilvex.

1. PREŻENTAZZJONI

Busilvex jingħata bħala soluzzjoni ċara u bla kulur f'kunjetti ta' 10 ml ċari tal-ħġieġ (tip I). Busilvex irid ikun miżjud bl-ilma qabel ma jingħata.

2. RAKKOMANDAZZJONIJIET DWAR L-IMMANIĠĠJAR MINGHAJR PERIKLU

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

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

L-istess bħal fil-każ ta' tahlit iehor ċitotossiku, wieħed għandu joqgħod attent meta jkun qed jimmaniġġja u jipprepara t-tahlita Busilvex:

- L-użu tal-ingwanti u hwejjeġ protettivi hu rrakkomandat.
- Jekk il-Busilvex jew it-tahlita Busilvex miżjuda bl-ilma tmiss mal-ġilda jew il-mukoża, aħsilhom sewwa bl-ilma immedjament.

Kalkulazzjoni tal-kwantità ta' Busilvex li għandha tkun miżjuda bl-ilma u tad-dilwent

Busilvex għandu jkun miżjud bl-ilma qabel ma jintuża jew b'soluzzjoni tal-klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni tal-glukows ta' 5% għall-injezzjoni.

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

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

- Kwantità ta' Busilvex:

Y (kg) x D (mg/kg)

----- = A ml ta' Busilvex li għandu jkun miżjud bl-ilma
6 (mg/ml)

Y: piż tal-ġisem tal-pazjent f'kg

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

- Kwantità ta' dilwent:

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

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

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Busilvex għandu jithejja minn professjonist fil-qasam tas-saħħa bl-użu ta' tekniki sterili għat-trasferiment

- Uża siringa polikarbonata iffittjata b'labra:
- il-volum ikkalkulat tal-Busilvex għandu jitneħħa mill-kunjett.
- is-sustanza tas-siringa għandu jiġi żvojtat f'borża li tintuża għal ġol-vini (jew siringa) li diġà fiha l-ammont ikkalkulat tad-dilwent magħżul. Il-Busilvex għandu dejjem jiżdied mad-dilwent, mhux id-dilwent ma' Busilvex. Il-Busilvex m'għandux jitpoġġa go borża li tintuża għal ġol-vini li ma fihex soluzzjoni ta' klorid tas-sodju ta' 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' glukows ta' 5% għall-injezzjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi mħallta sewwa billi taqleb ta' taht fuq diversi drabi.

Wara li tkun miżjuda bl-ilma, 1 ml tas-soluzzjoni għall-infużjoni fiha 0.5 mg ta' busulfan.

Meta l-Busilvex ikun miżjud bl-ilma, dan ikun soluzzjoni ċara bla kulur.

Struzzjonijiet għall-użu

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

Il-medicina li tibqa' fit-tubi tal-amministrazzjoni m'għandiex tiġi fflaxxjata għax qatt ma sar test tal-infużjoni rapida tal-Busilvex u dan mhux irrakkomandat.

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

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

Busilvex m'għandux jiġi nfużat konkomitament ma' tahlit likwidi ieħor mill-ġol vini.

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

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

Kondizzjonijiet għal hażna

Kunjetti mhux miftuħa:

Ahžen fi friġġ (2°C – 8°C).

Soluzzjoni dilwita:

Stabilità chimica e fisica stabilita wara d-dilwizzjoni f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glukosju 5% jew klorid tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) għet murija għal 8 sigħat (inkluż il-hin tal-infużjoni) wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi ta' $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ jew 12-il siegħa wara d-dilwizzjoni meta maħżuna f'temperaturi bejn $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ segwiti bi hżin ta' tliet sigħat f'temperaturi ta' bejn $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (inkluż il-hin tal-infużjoni).

Għal perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża minnufih.

3. PROĊEDURI GħAR-RIMI KIF SUPPOST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat