

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Busilvex 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Busilvex urmat de ciclofosamidă (BuCy2) este indicat ca tratament pregătitor înaintea transplantului convențional de celule precursor hematopoietice (TCPH) la pacienți adulți, atunci când asocierea se consideră a fi cea mai bună opțiune disponibilă.

Busilvex după administrarea de Fludarabină (FB) este indicat ca tratament pregătitor înaintea transplantului de celule precursor hematopoietice (TCPH) la pacienți adulți care au indicație de schemă de tratament pregătitor de intensitate redusă (PIR).

Busilvex urmat de ciclofosamidă (BuCy4) sau melfalan (BuMel) este indicat ca tratament pregătitor înaintea transplantului convențional de celule precursor hematopoietice la copii.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea de Busilvex trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pregătitor dinaintea transplantului de celule precursor hematopoietice.

Busilvex se administrează înainte de transplantul de celule precursor hematopoietice (TCPH).

Doze

Busilvex în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

Adulți

Doza și orarul de administrare recomandate sunt:

- 0,8 mg busulfan/kg sub formă de perfuzie cu durata de două ore, din 6 în 6 ore, timp de 4 zile consecutive, 16 doze în total.
- urmate de ciclofosamidă în doză de 60 mg/kg și zi, pe o perioadă de 2 zile, la cel puțin 24 de ore de la administrarea celei de-a 16-a doze de Busilvex (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți (între 0 și 17 ani)

Doza recomandată de Busilvex este după cum urmează:

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

urmată de:

- 4 cicluri de 50 mg ciclofosfamidă/kg (BuCy4) sau
 - o singură administrare a 140 mg melfalan/m² (BuMel)
- inițiată cu cel puțin 24 de ore de la administrarea celei de-a 16-a doze de Busilvex (vezi pct. 4.5)

Busilvex se administrează în perfuzie cu durată de două ore, din 6 în 6 ore, timp de 4 zile consecutive, în total 16 doze, anterior ciclofosfamidei sau melfalanului și transplantului de celule precursorare hematopoietice (TCPH).

Pacienți vârstnici

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

Busilvex în asociere cu fludarabină (FB)

Adulți

Doza recomandată și schema de administrare este:

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

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

Siguranța și eficacitatea FB la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Pacienți vârstnici

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

Pacienți obezi

La adulți

Pentru acești pacienți trebuie luată în considerare o dozare bazată pe greutatea corporală ideală ajustată (GCIA).

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

GCI bărbați (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{înălțime în cm} - 152)$;

GCI femei (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{înălțime în cm} - 152)$.

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

GCIA = $GCI + 0,25 \times (\text{greutatea corporală reală} - GCI)$.

La copii și adolescenți

Medicamentul nu este recomandat pentru copii și adolescenți obezi, cu indicele de masă corporală (kg)/(m²) > 30 kg/m², până când vor fi disponibile noi informații în acest sens.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii referitoare la pacienți cu insuficiență renală. Totuși, deoarece busulfan este excretat în urină în mod moderat, nu se recomandă modificarea dozei la acești pacienți.

Cu toate acestea, se recomandă prudență (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Busilvex, la fel ca și busulfan, nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică.

Se recomandă precauție, în special la pacienții cu insuficiență hepatică severă. (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Măsurile de precauție necesare înainte de a manipula sau administra medicamentul

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

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

Busilvex nu trebuie administrat intravenos rapid, în *bolus* sau intramuscular.

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

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

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

Trebuie administrate antiemetice înaintea primei doze de Busilvex, și în continuare potrivit unui orar fix, conform cu practicile locale, pe toată durata administrării acestuia.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu Busilvex în doza și cu frecvența recomandate are drept consecință apariția, la toți pacienții, a mielodepresiei grave. Pot apărea forme severe de granulocitopenie, trombocitopenie, anemie sau orice combinații ale acestora. Hemograma completă, incluzând număratoarea diferențiată a leucocitelor și numărul de plachete, trebuie monitorizată pe durata tratamentului și până la obținerea remisiunii.

Trebuie avută în vedere folosirea profilactică sau empirică a tratamentului antiinfecțios (bactericid, antifungic, antiviral) pentru prevenirea și abordarea terapeutică a infecțiilor pe perioada neutropenică. Hematiile și plachetele, precum și factorii de creștere, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), trebuie utilizați potrivit recomandărilor medicale.

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

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

La copii și adolescenți, atingerea unei valori $< 0,5 \times 10^9/l$ a numărului absolut de neutrofile a avut loc, la 100% dintre pacienți, după o perioadă cu o valoare mediană de 3 zile post-transplant și a durat 5 zile

la pacienții cu transplant autolog și 18,5 zile la cei cu transplant alogen. La copii, trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ sau care necesită transfuzie de plachete) a apărut la 100% din pacienți. Anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) a survenit la 100% dintre pacienți.

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

Celulele din anemia Fanconi prezintă hipersensibilitate încrucișată. Există experiență clinică limitată privind folosirea busulfan ca o componentă a regimului pregătitor anterior TCPH la copii cu anemie Fanconi. Ca atare, Busilvex trebuie folosit cu precauție la acest tip de pacienți.

Insuficiență hepatică

Busilvex, ca și busulfan, nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece busulfan se metabolizează în principal în ficat, este necesară prudență atunci când se folosește Busilvex la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă ca în tratamentul acestor pacienți să se monitorizeze în mod regulat transaminazele serice, fosfataza alcalină și bilirubina timp de 28 de zile după transplant, pentru detectarea precoce a hepatotoxicității.

Boala veno-ocluzivă hepatică este o complicație majoră, care poate apare în timpul tratamentului cu Busilvex. Pacienții care în prealabil au fost iradiați într-un grad echivalent cu minimum trei cicluri de chimioterapie sau au primit un transplant de celule precursorare pot prezenta un risc crescut (vezi pct. 4.8).

Este necesară prudență în cazul folosirii paracetamolului anterior (mai puțin de 72 de ore) sau simultan cu Busilvex, datorită unei posibile scăderi a metabolizării busulfanului (vezi pct. 4.5).

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

Apariția unui sindrom de detresă respiratorie acută urmat de insuficiență respiratorie asociată cu fibroză pulmonară interstițială a fost raportat în cadrul studiilor cu Busilvex la un pacient care a decedat, deși nu s-a identificat o etiologie clară. În plus, este posibil ca busulfan să producă toxicitate pulmonară, care se poate adăuga efectelor produse de alte medicamente citotoxice. De aceea, trebuie să se acorde atenție acestui aspect pulmonar la pacienții cu antecedente de iradiere mediastinală sau pulmonară (vezi pct. 4.8).

Pe durata tratamentului cu Busilvex trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a funcției renale. (vezi pct. 4.8).

La tratamentul cu doze mari de busulfan s-a semnalat apariția convulsiilor. Se impune o prudență deosebită la administrarea dozei recomandate de Busilvex la pacienții cu convulsii în antecedente. Pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic anticonvulsivant adecvat. La adulți și copii, informațiile referitoare la Busilvex au fost obținute în condițiile administrării concomitente de fenitoină sau benzodiazepine pentru profilaxia crizelor convulsive. Efectul acelor agenți anticonvulsivi în farmacocinetica busulfanului a fost investigat în cadrul unui studiu de fază II. (vezi pct. 4.5).

Trebuie să se explice pacientului riscul apariției unei a doua afecțiuni maligne. Pe baza datelor obținute la om, busulfan a fost clasificat de Agenția Internațională pentru Cercetare în domeniul Cancerului (AICC) drept carcinogen uman. Organizația Mondială a Sănătății a concluzionat că există o relație cauzală între expunerea la busulfan și cancer. La pacienții cu leucemie tratați cu busulfan a apărut o multitudine de anomalii celulare și la unii dintre aceștia s-au dezvoltat carcinoame. Busulfan se consideră a fi leucemogen.

Fertilitate

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu a fost efectuat nici un studiu clinic specific pentru evaluarea interacțiunii intermedicamentoase dintre busulfan administrat intravenos și itraconazol sau metronidazol. Potrivit studiilor publicate, administrarea de itraconazol la pacienți adulți tratați cu doze mari de busulfan poate duce la un clearance redus al busulfanului. De asemenea, au fost publicate rapoarte de caz privind concentrațiile plasmatice crescute de busulfan după administrarea concomitentă cu metronidazol. Pacienții tratați concomitent cu busulfan și itraconazol sau metronidazol vor fi monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor de toxicitate la busulfan.

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

Studiile publicate referitoare la adulți arată că ketobemidonă (analgezic) se poate asocia cu concentrații plasmatice mari de busulfan. Ca atare, se recomandă prudență deosebită la asocierea acestor două substanțe.

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

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

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

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

Pentru paracetamol s-a descris ca efect scăderea valorii sanguine și tisulare de glutatation, ca urmare putând scădea clearance-ul busulfanului când este folosit în asociere cu acesta (vezi pct. 4.4).

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

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

Nu există dovezi privind efectul de inducție al fenitoină în informațiile referitoare la Busilvex. S-a efectuat un studiu de fază II pentru a evalua influența tratamentului profilactic al crizelor convulsive asupra farmacocineticii busulfanului administrat intravenos. În acest studiu, 24 de pacienți adulți au

primit clonazepam (0.025-0.03 mg/kg/zi în perfuzie intravenoasă continuă) ca tratament anticonvulsiv, iar datele de farmacocinetică ale acestor pacienți au fost comparate cu datele anterioare ale pacienților tratați cu fenitoină. Analiza datelor prin intermediul unei metode farmacocinetice a populației nu a indicat nici o diferență la nivelul clearance-ului busulfanului administrat intravenos între fenitoină și clonazepam și, astfel, s-au obținut expuneri plasmatice similare ale busulfanului indiferent de tipul de profilaxie al crizelor convulsive.

Nu s-a observat nici o interacțiune atunci când busulfan a fost folosit în asociere cu antiemetice 5-HT₃, cum sunt ondansetron sau granisetron.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după încetarea acestuia.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Nu sunt relevante

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Busilvex în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

Adulți

Informațiile privind evenimentele adverse provin din două studii clinice (n=103) cu Busilvex. Toxicitățile severe implicând sistemele hematologic, hepatic și respirator au fost considerate ca fiind consecințe anticipate ale regimului pregătitor și ale transplantului. Acestea includ infecții și maladia grefă contra gazdă (MGCG), care deși nu au fost legate direct una de alta, au constituit cauzele principale de morbiditate și mortalitate, în special la TCPH alogen.

Tulburări hematologice și limfatice:

Mielodepresia și imunodepresia au fost efectele terapeutice așteptate ale regimului pregătitor. Ca atare, toți pacienții au prezentat citopenie marcată: leucopenie 96%, trombocitopenie 94% și anemie 88%. Valoarea mediană până la apariția neutropeniei a fost de 4 zile, atât la pacienții cu transplant autogen, cât și la cei cu transplant alogen. Durata mediană a neutropeniei a fost de 6 zile la pacienți cu transplant autolog și de 9 zile la cei cu transplant alogen.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Datele privind incidența formei acute a bolii grefă contra gazdă (a-MGCG) au fost strânse în cadrul studiului OMC-BUS-4 (transplant alogen)(n=61). În total, 11 pacienți (18%) au prezentat a-MGCG. Incidența bolii a-MGCG de gradele I-II a fost de 13% (8/61), în timp ce incidența bolii de gradele III-IV a fost de 5% (3/61). Forma gravă acută a MGCG s-a înregistrat la 3 pacienți. Forma cronică a MGCG (c-MGCG) a fost raportată numai în cazul în care a fost gravă sau cauzatoare de moarte și a fost semnalată ca reprezentând cauza decesului a 3 pacienți.

Infecții și infestării:

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

Tulburări hepatobiliare:

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

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

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

Copii și adolescenți

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

Afecțiuni ale sistemului imunitar:

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

Infecții și infestări:

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

Tulburări hepatobiliare:

La 24% dintre pacienți s-a semnalat creșterea valorii serice a transaminazelor (gradul 3). La 15% (4/27) dintre transplanturile autologe și la 7% (2/28) dintre cele alogene s-a raportat boală veno-ocluzivă hepatică (BVOH). BVOH observate nu au fost nici fatale, nici severe și au fost rezolvate în toate cazurile.

Busilvex în asociere cu fludarabină (FB)

Adulți

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

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

Infecții și infestări:

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

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

Tulburări gastro-intestinale:

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

Tulburări renale și ale căilor urinare:

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

Tulburări hepatobiliare:

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

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Busilvex în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

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

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Necunoscută
Infecții și infestări	Rinită Faringită			
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Trombocitopenie Neutropenie febrilă Anemie Pancitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice			
Tulburări endocrine				Hipogonadism **
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Hiperglicemie Hipocalcemie Hipopotasiemie Hipomagnezemie Hipofosfatemie	Hiponatremie		
Tulburări psihice	Anxietate Depresie Insomnie	Confuzie	Delir Nervozitate Halucinații Agitație	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală		Convulsii Encefalopatie Hemoragie cerebrală	
Tulburări oculare				Cataractă Subțiere a corneei Modificări ale cristalinului***
Tulburări cardiace	Tahicardie	Aritmie Fibrilație atrială Cardiomegalie Epanșament pericardic Pericardită	Extrasistole ventriculare Bradicardie	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Tromboză Vasodilatație		Tromboza arterei femurale Sindrom exsudativ capilar	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee Epistaxis Tuse Sughiț	Hiperventilație Insuficiență respiratorie Hemoragii alveolare Astm Atelectazie Epanșament pleural	Hipoxie	Boală pulmonară interstițială**

Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Diaree Dureri abdominale Greață Vărsături Dispepsie Ascită Constipație Disconfort anal	Hematemeză Ileus Esofagită	Hemoragie gastro-intestinală	Hipoplazie a dinților**
Tulburări hepatobiliare	Hepatomegalie Icter	Boală veno-ocluzivă hepatică*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie Prurit Alopecie	Descuamare tegumentară Eritem Tulburări de pigmentare		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgii Dureri de spate Artralгии			
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie Oligurie	Hematurie Insuficiență renală moderată		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Menopauză precoce Insuficiența ovariană**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie Frisoane Febră Dureri toracice Edeme Edeme generalizate Cefalee Durere Durere sau inflamație la locul injectării Mucozități			
Investigații diagnostice	Valori crescute ale transaminazelor Valori crescute ale bilirubinei Valori crescute ale GGT Valori crescute ale fosfatazei alcaline Creștere în greutate Zgomote respiratorii anormale Creșterea creatininei	Creșterea azotului ureic sanguin Scăderea fracției de ejeție		

*boala veno-ocluzivă hepatică este mai frecventă în rândul populației pediatrice.

** raportată din experiența de după punerea pe piață a busulfan administrat intravenos

*** raportată din experiența de după punerea pe piață a busulfan administrat oral

Busilvex în asociere cu fludarabina (FB)

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

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

			serice Valori crescute ale acidului uric seric Valori crescute ale ureei serice Valori crescute ale GGT Greutate crescută
--	--	--	---

* raportată din experiența de după punerea pe piață

** include cistita hemoragică indusă de infecțiile virale

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

Nu se cunoaște un alt antidot la Busilvex în afară de transplantul de celule precursorare hematopoietice. În absența transplantului de celule precursorare hematopoietice, doza recomandată de Busilvex ar constitui o supradoză de busulfan. Statusul hematologic trebuie monitorizat îndeaproape și este necesară instituirea de măsuri energice de susținere conform recomandărilor medicale.

Există două rapoarte potrivit cărora busulfan este dializabil, astfel încât în caz de supradoză trebuie avută în vedere dializa. Deoarece busulfan se metabolizează prin conjugarea cu glutatone, trebuie avută în vedere administrarea de glutatone.

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

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Sulfonați alchilici. Cod ATC: L01AB01

Mecanism de acțiune

Busulfan este un citotoxic puternic și un agent alchilat bifuncțional. În mediu apos, eliberarea grupărilor metansulfonat produce ioni de carbon, care pot alchila ADN-ul, ceea ce se consideră a fi un important mecanism biologic pentru efectul său citotoxic.

Siguranța și eficacitatea clinică

Busilvex în asociere cu ciclofosfamidă

Adulți

Documentația privind siguranța și eficacitatea Busilvex în asociere cu ciclofosfamidă în regim BuCy2 anterior HPCT convențional alogen și/sau autolog provine din două studii clinice (OMC-BUS-4 și OMC-BUS-3).

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

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

Pacienții au primit doze de 0,8 mg/kg busulfan administrate în perfuzie la 6 ore, în total 16 doze urmate de ciclofosamidă în cantitate de 60 mg/kg o dată pe zi, timp de două zile (regim BuCy2). Parametrii principali de eficacitate în aceste studii au fost mieloablația, acceptarea grefei, recăderea și supraviețuirea.

În ambele studii, tuturor pacienților li s-a administrat o schemă de tratament de 16/16 doze de Busilvex. Nici un pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse legate de Busilvex.

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

Copii și adolescenți

Documentația privind siguranța și eficacitatea Busilvex în asociere cu ciclofosamidă în schema de tratament BuCy4 sau cu melfalan în schema de tratament BuMel, înaintea TCPH convențional alogen și/sau autolog provine din studiul clinic F60002 IN 101 G0.

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

Toți pacienții au prezentat mielodepresie marcată. Valoarea absolută a numărului neutrofilelor ANC a crescut la peste $0,5 \times 10^9 / l$ în decurs de 21 de zile (cu variații între 12-47 zile) la pacienții cu transplant alogen și în decurs de 11 zile (cu variații între 10-15 zile) la pacienții cu transplant autogen. Toți copiii și adolescenții care au putut fi evaluați li s-a efectuat transplantul. Nu s-a raportat nici rejet primar de grefă, nici rejet secundar de grefă. 93% dintre pacienții cu transplant alogen au prezentat chimerism complet. Nu s-a semnalat nici un deces din cauza tratamentului pe durata primelor 100 de zile post-transplant și până la un an post-transplant.

Busilvex în asociere cu fludarabina (FB)

Adulți

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

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

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

Sunt disponibile datele provenite dintr-un studiu prospectiv multicentric de fază 2 recent încheiat care a inclus 80 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani, diagnosticați cu diverse afecțiuni hematologice maligne, la care s-a efectuat TCH alogen cu schemă de tratament pregătitor de

intensitate redusă cu FB (3 zile de Busilvex). În acest studiu, toți pacienții cu excepția unuia singur au acceptat grefa, la un interval mediu de 15 zile (între 10 și 23 zile) după TCH alogen. Incidența cumulată a restabilirii numărului de neutrofile în ziua 28 a fost de 98,8% (ÎÎ 95%, 85,7-99,9%). Restabilirea numărului de trombocite s-a realizat după în interval mediu de 9 zile (între 1 și 16 zile) după TCH alogen.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost investigată farmacocinetica Busilvex. Informațiile prezentate privind metabolizarea și eliminarea s-au bazat pe administrarea orală de busulfan.

Farmacocinetica la adulți

Absorbție

Farmacocinetica busulfanului administrat intravenos a fost studiată la 124 de pacienți evaluabili, la care s-au administrat perfuzii intravenoase cu durată de 2 ore, în total 16 doze administrate timp de patru zile. Doza de busulfan administrată prin perfuzie intravenoasă a devenit disponibilă imediat și complet. S-a observat o expunere sanguină similară atunci când s-au comparat concentrația plasmatică la pacienții adulți tratați cu busulfan oral și intravenos în cantitate de 1 mg/kg, respectiv 0,8 mg/kg. Intervariabilitatea (VC=21%) și intravariabilitatea (VC=12%) mică a pacienților la expunerea la busulfan au fost demonstrate prin analiza farmacocinetică realizată la 102 pacienți.

Distribuție

Volumul final al distribuției V_z s-a încadrat între 0,62 și 0,85 l/kg.

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

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

Metabolizare

Busulfan este metabolizat prin conjugare cu glutatone (spontan și mediat de glutatone-S-transferază). Compusul rezultat este metabolizat în continuare de ficat prin oxidare. Nici unul dintre metaboliți nu se consideră a contribui semnificativ la eficacitate sau la toxicitate.

Eliminare

Clearance-ul total în plasmă s-a încadrat între 2,25 – 2,74 ml/minut/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică terminală a fost între 2,8 și 3,9 ore.

Aproximativ 30% din doza administrată se excretă în urină în decurs de 48 de ore, 1% reprezentând busulfan nemodificat. Eliminarea prin materiile fecale este neglijabilă. Legarea ireversibilă de proteine poate explica remisia incompletă. Nu este exclusă contribuția de durată a metaboliților.

Liniaritate

Creșterea proporțională a dozei odată cu expunerea la busulfan a fost demonstrată după administrarea de busulfan intravenos în doză de până la 1 mg/kg.

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

Relațiile dintre farmacocinetică/farmacodinamie

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

Grupuri populaționale speciale

Insuficiență hepatică sau renală

Nu au fost evaluate efectele disfuncției renale asupra distribuției busulfanului administrat intravenos. Nu au fost evaluate efectele disfuncției hepatice asupra distribuției busulfanului administrat intravenos. Cu toate acestea, acest grup populațional poate prezenta un risc crescut de toxicitate hepatică.

Nu s-a evidențiat nici un efect al vârstei asupra clearance-ului busulfanului la administrarea de busulfan pe cale intravenoasă la pacienți cu vârste peste 60 de ani.

Copii și adolescenți

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

A fost efectuată o analiză farmacocinetică a populației la o cohortă ce a inclus 205 copii distribuiți în mod adecvat în funcție de greutatea corporală (între 3,5 și 62,5 kg), caracteristicile biologice și caracteristicile afecțiunilor (maligne sau benigne), astfel acesta fiind reprezentativ pentru eterogenitatea ridicată a copiilor cărora urmează să li se efectueze un transplant convențional de celule precursorare hematopoietice (HPTC). Acest studiu a demonstrat că greutatea corporală este covariabila predominantă în explicarea variabilității farmacocinetice a busulfanului la copii, în raport cu suprafața corporală sau vârsta. Doza recomandată pentru copii, conform detalierei de la punctul 4.2, a permis unei proporții de 70 până la 90% dintre copii ≥ 9 kg să atingă fereastra terapeutică (900-1500 $\mu\text{mol/l.minut}$). Cu toate acestea, o mai mare variabilitate a fost observată la copii < 9 kg, ceea ce a determinat ca 60% dintre copii să atingă fereastra terapeutică (900-1500 $\mu\text{mol/l.minut}$). Pentru cei 40% dintre copiii < 9 kg din afara valorii urmărite, valoarea ASC a fost distribuită uniform sub sau peste limitele urmărite, ca urmare 20% fiecare < 900 și > 1500 $\mu\text{mol/l.minut}$ după 1 mg/kg. În această privință, pentru copiii < 9 kg, o monitorizare a concentrațiilor plasmatice de busulfan (monitorizare terapeutică a medicamentului) pentru ajustarea dozelor poate îmbunătăți performanța de atingere a valorii urmărite a busulfanului, în special la copiii de vârstă extrem de mică și nou-născuți.

Relațiile dintre farmacocinetică/farmacodinamie

Implanturile reușite la toți pacienții pe parcursul studiilor de fază II sugerează că valorile ASC urmărite sunt adecvate. Apariția AVOH nu a fost legată de supraexpunere. S-a observat o relație farmacocinetică/farmacodinamie între stomatite și ASC la pacienții cu transplant autolog și între creșterea valorii bilirubinei și ASC atât la pacienții cu transplant autolog, cât și la cei cu transplant alogen.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Busulfan face parte dintr-o clasă de substanțe potențial carcinogene prin mecanismul lor de acțiune. Pe baza informațiilor obținute la om, busulfanul a fost clasificat de IARC drept carcinogen uman. OMS a

ajuns la concluzia că există o relație cauzală între expunerea la busulfan și cancer. Datele disponibile obținute la animale vin în sprijinul potențialului carcinogen al busulfanului. Administrarea intravenoasă de busulfan la șoareci a dus la o creștere semnificativă a apariției de tumori timice și ovariene.

Busulfan este teratogen la șoareci, șobolani și iepuri. Malformațiile și anomaliile au inclus modificări semnificative musculo-scheletice, creșterea în greutate și în dimensiune. La femelele de șoarece gestante, busulfan a produs sterilitate la nou născuți, atât la cei de sex masculin cât și la cei de sex feminin, datorită absenței celulelor germinale din testicule și ovare. S-a dovedit că busulfan produce sterilitate la rozătoare. Busulfan a distrus ovocitele la femelele de șobolan și a produs sterilitate la șoarecii și hamsterii de sex masculin.

Administrări repetate de DMA au dus la apariția unor semne de toxicitate a ficatului, prima dintre acestea fiind creșterea valorii serice a enzimelor, urmată de modificări histopatologice ale hepatocitelor. Dozele mai mari pot produce necroză hepatică și după o singură expunere mare se pot constata leziuni ale ficatului.

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

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dimetilacetamidă
Macrogol 400.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Din cauza incompatibilității, nu utilizați componente perfuzabile care conțin policarbonat împreună cu Busilvex.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane: 3 ani

Soluția diluată

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

- 8 ore (inclusiv durata perfuziei) după diluare, atunci când este păstrată la $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- 12 ore după diluare, atunci când este păstrată la $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$, urmată de 3 ore la $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (inclusiv durata perfuziei).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de păstrare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare reprezintă

responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, condițiile menționate mai sus atunci când diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela soluția diluată.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacoane din sticlă transparentă (tip I), prevăzute cu capac din cauciuc butilic, acoperit de un capac detașabil din aluminiu, de culoare roșie.

Ambalaj colectiv cu 8 (2 ambalaje de câte 4) flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea Busilvex

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

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

Ca și în cazul altor compuși citotoxici, este necesară prudență la manipularea și prepararea soluției de Busilvex:

- Se recomandă folosirea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție.
- Dacă Busilvex sau soluția diluată de Busilvex intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-le imediat cu apă din abundență.

Calcularea cantității de Busilvex de diluat și a solventului

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

Cantitatea de solvent trebuie să fie de 10 ori mai mare decât volumul de Busilvex asigurându-se astfel păstrarea concentrației finale de busulfan de aproximativ 0,5 mg/ml. De exemplu:

Cantitatea de Busilvex și de solvent de administrat se calculează după cum urmează:

Pentru un pacient cu greutatea corporală Y kg:

- Cantitatea de Busilvex:

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

Y: greutatea corporală a pacientului în kg

D: doza de Busilvex (vezi pct. 4.2)

- Cantitatea de solvent:

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

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

Prepararea soluției perfuzabile

Busilvex trebuie preparat de către un profesionist în domeniul medical, folosind tehnici sterile de transfer. Folosind o seringă care nu este din policarbonat, prevăzută cu un ac:

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

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

Busilvex diluat este o soluție limpede, incoloră

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de fiecare perfuzie, spălați cu un jet cateterul folosind aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

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

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

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

Busilvex nu trebuie administrat în perfuzie concomitent cu o altă soluție intravenoasă.

Nu trebuie folosite componente perfuzabile din policarbonat împreună cu Busilvex.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. A se folosi numai soluția limpede, fără nici un fel de particule.

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

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Iulie 2003

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 Iulie 2008

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

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

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

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

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

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

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

Nu este cazul

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR CU CHENAR ALBASTRU

{Cutie conținând 8 flacoane a 10ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Busilvex 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
busulfan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fiecare flacon conține dimetilacetamidă și Macrogol 400

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ambalaj colectiv: 8 (2 ambalaje de câte 4) flacoane a câte 10 ml
60 mg pe flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă (i.v.)
A se dilua înainte de utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Medicament citotoxic, manipulați cu atenție.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:
Pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat, citiți prospectul.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2° C – 8° C)

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/254/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D

A fost inclus un cod de bare 2D care include identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR FĂRĂ CHENAR ALBASTRU

{cutie conținând 4 flacoane a câte 10 ml}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

60 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat
4 flacoane a câte 10 ml. Componentele unui ambalaj colectiv nu pot fi vândute separat.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă (i.v.)
A se dilua înainte de utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare

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

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2° C – 8° C)

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/254/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

{flacon din sticlă tip I a 10ml }

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

Busilvex 6 mg/ml concentrat steril
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Busilvex 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă busulfan

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Busilvex și pentru ce se utilizează

Busilvex conține substanța activă busulfan, care face parte dintr-un grup de medicamente denumite agenți alchilanți. Busilvex distruge măduva spinării originală, înainte de transplant.

Busilvex se utilizează la adulți, nou-născuți, copii și adolescenți, ca **tratament premergător transplantului**.

La adulți, Busilvex se utilizează în asociere cu ciclofosamidă sau fludarabină.

La nou-născuți, copii și adolescenți, Busilvex se utilizează în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan. Veți primi acest medicament pregătit înainte de a vi se efectua un transplant fie de măduvă a spinării, fie de celule precursorare hematopoietice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Busilvex

Nu utilizați Busilvex:

- Dacă sunteți alergic la busulfan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă sunteți gravidă sau dacă credeți că este posibil să fiți gravidă.

Atenționări și precauții:

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

Este posibil ca prin folosirea Busilvex să crească riscul de a suferi de o altă boală malignă în viitor.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră:

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

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

Busilvex împreună cu alte medicamente:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

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

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Înainte de a primi tratament cu Busilvex, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau alăptați, dacă credeți că este posibil să fiți gravidă sau aveți de gând să rămâneți gravidă. Femeile trebuie să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu Busilvex și cel puțin 6 luni după tratament. Femeile trebuie să întrerupă alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Busilvex.

Trebuie să se folosească măsuri contraceptive adecvate atunci când oricare dintre parteneri este tratat cu Busilvex.

Este posibil să nu mai puteți rămâne gravidă (infertilitate) după tratamentul cu busulfan. Dacă aveți îngrijorări cu privire la concepție, ar trebui să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de începerea tratamentului. Busilvex poate, de asemenea, produce simptome ale menopauzei și la persoanele de sex feminin aflate în perioada dinaintea adolescenței poate împiedica instalarea pubertății.

Bărbații tratați cu Busilvex sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și până la 6 luni după acesta.

3. Cum să utilizați Busilvex

Doze și mod de administrare:

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

La adulți:

Busilvex în asociere cu ciclofosamidă:

- Doza recomandată de Busilvex este de 0,8 mg/kg
- Fiecare perfuzie va dura 2 ore
- Busilvex va fi administrată la fiecare 6 ore în 4 zile consecutive înainte de transplant.

Busilvex în asociere cu fludarabină:

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

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

Doza recomandată de Busilvex în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan, se bazează pe greutatea corporală și variază între 0,8 și 1,2 mg/kg.

- Fiecare perfuzie durează 2 ore
- Busilvex se administrează o dată la 6 ore, înaintea transplantului, 4 zile consecutiv.

Medicamente înainte de a primi Busilvex:

Înainte de a primi Busilvex, vi se vor administra

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

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

Alte reacții adverse pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10):

Sânge : scăderea numărului de celule sanguine circulante (roșii și albe) și a plachetelor. **Infecții.** **Sistem nervos:** insomnie, neliniște, amețală și depresie. **Nutriție :** pierderea poftei de mâncare, scăderea valorii magneziului, calciului, potasiului, fosfaților, albuminei din sânge și creșterea valorii zahărului din sânge. **Cardiace :** accelerarea ritmului cardiac, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, vasodilatație (creșterea calibrului vaselor de sânge) și cheaguri de sânge. **Respiratorii :** dificultăți de respirație, secreție nazală (rinită), dureri în gât, tuse, sughit, sângerări nazale, respirație zgomotoasă. **Gastro-intestinale :** greață, inflamarea mucoasei gurii, vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație, arsuri abdominale, disconfort anal, lichid în abdomen. **Hepatice :** ficat mărit, icter, blocarea unei vene a ficatului. **Piele :** erupții, mâncărimi, căderea părului. **Mușchi și oase :** dureri de spate, musculare și ale articulațiilor. **Renale :** creșterea eliminării creatininei, disconfort la urinare și micșorarea cantității de urină și sânge în urină. **Generale :** febră, dureri de cap, slăbiciune, frisoane, dureri, reacții alergice, edeme, dureri generale sau inflamarea la nivelul locului de administrare a injecției, durere în piept, inflamarea mucoaselor. **Investigații diagnostice:** valori crescute ale enzimelor hepatice și creșterea greutateii corporale

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

Sistem nervos: confuzie, tulburări ale sistemului nervos. **Nutriție :** valori scăzute ale sodiului în sânge. **Cardiace :** modificări și anomalii ale ritmului cardiac, retenție de lichide sau inflamare în jurul inimii, scăderea debitului inimii. **Respiratorii :** accelerarea respirației, insuficiență respiratorie, hemoragii alveolare, astm, colaps al unor mici porțiuni din plămân, lichid în jurul plămânului. **Gastro-intestinale :** inflamarea mucoasei esofagului, paralizie intestinală, vărsături cu sânge. **Piele:** modificări ale culorii pielii, înroșirea pielii, descuamarea pielii. **Renale :** creșterea cantității de compuși azotați din sângele circulant, insuficiență renală moderată, tulburări ale rinichilor.

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

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

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

Tulburări ale glandelor sexuale.

Tulburări ale cristalinului inclusiv întunecarea cristalinului (cataractă) și vedere în ceață (subțierea corneei).

Simptome ale menopauzei și infertilitate la femei.

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

Tulburări ale ficatului.

Creșterea lactat dehidrogenazei în sânge.

Creșterea acidului uric și a ureei în sânge.

Dezvoltarea incompletă a dinților.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Busilvex

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Flacoane sigilate:

A se păstra la frigider (2° C – 8° C).

Soluția diluată:

Stabilitatea chimică și fizică după diluare în soluție perfuzabilă de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru 8 ore (inclusiv durata perfuziei) după diluare, atunci când este păstrată la 20°C ± 5 °C sau pentru 12 ore după diluare, atunci când este păstrată la 2 °C - 8 °C, urmată de 3 ore la 20°C ± 5 °C (inclusiv durata perfuziei).

A nu se congela.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Busilvex

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

Cum arată Busilvex și conținutul ambalajului

Busilvex este un concentrat pentru soluție perfuzabilă și este ambalat în flacone din sticlă incoloră, fiecare flacon conținând 60 mg busulfan.

Busilvex este disponibil sub formă de ambalaj colectiv cu 2 pachete a câte 4 flacoane.

După diluare, Busilvex este o soluție incoloră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franța

Fabricantul

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Franța

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

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

Alte surse de informare

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

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical.

GHID DE PREPARARE

Busilvex 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Busulfan

Citiți acest ghid înainte de prepararea și administrarea Busilvex.

1. PREZENTARE

Busilvex este disponibil sub formă de soluție limpede, incoloră, ambalat în flacoane din sticlă transparentă a 10 ml (tip I). Busilvex trebuie diluat înainte de administrare.

2. RECOMANDĂRI PENTRU MANIPULARE ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Trebuie avute în vedere procedurile pentru manipularea și eliminarea corectă a medicamentelor împotriva cancerului.

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

Ca și în cazul altor compuși citotoxici, este necesară prudență la manipularea și prepararea soluției de Busilvex:

- Se recomandă folosirea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție.
- Dacă Busilvex sau soluția diluată de Busilvex intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați-le imediat cu apă din abundență.

Calcularea cantității de Busilvex de diluat și a solventului

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

Cantitatea de solvent trebuie să fie de 10 ori mai mare decât volumul de Busilvex, asigurând astfel că concentrația finală de busulfan rămâne de aproximativ 0,5 mg/ml.

Cantitatea de Busilvex și de solvent de administrat se calculează după cum urmează:

Pentru un pacient cu greutatea corporală Y kg:

- Cantitatea de Busilvex:

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

Y: greutatea corporală a pacientului în kg

D: doza de Busilvex (vezi pct. 4.2 din RCP)

- Cantitatea de solvent:

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

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

Prepararea soluției perfuzabile

- Busilvex trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății folosind tehnici de transfer sterile.
- Folosind o seringă care nu este din policarbonat, prevăzută cu un ac:
 - trebuie extras volumul calculat de Busilvex din fiolă.
 - conținutul seringii trebuie introdus într-o pungă de perfuzie intravenoasă (sau seringă) în care se află deja cantitatea calculată din solventul ales. Trebuie întotdeauna adăugat Busilvex peste solvent, nu solvent peste Busilvex. Busilvex nu trebuie introdus într-o pungă de perfuzie intravenoasă care nu conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 5%.
- Soluția diluată trebuie amestecată bine prin răsturnare de mai multe ori

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

Busilvex diluat este o soluție limpede, incoloră

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de fiecare perfuzie, spălați cu un jet cateterul autostatic folosind aproximativ 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

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

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

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

Busilvex nu trebuie administrat în perfuzie concomitent cu o altă soluție intravenoasă.

Din cauza incompatibilității, nu utilizați componente perfuzabile care conțin policarbonat împreună cu Busilvex.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. A se folosi numai o soluție limpede, fără nici un fel de particule.

Condiții de păstrare

Flacoane sigilate:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

Soluție diluată:

Stabilitatea chimică și fizică după diluare în soluție de glucoză 5% sau clorură de sodium 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare a fost demonstrată pentru 8 ore (inclusiv timpul de perfuzare) după diluare dacă este păstrat la o temperatură de $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sau 12 ore după diluare dacă este păstrat la o temperatură de $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, urmat de 3 ore dacă este depozitat la o temperatură de $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (inclusiv timpul de perfuzare).

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată ar trebui utilizată imediat.

3. PROCEDURA DE ELIMINARE CORECTĂ

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

Medicamentul nu mai este autorizat