

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Busilvex 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 6 mg busulfana (60 mg v 10 ml).

Po redčenju: 1 ml raztopine vsebuje 0,5 mg busulfana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)
bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Postopek z zdravilom Busilvex in nato s ciklofosfamidom (BuCy2) se uporablja kot pripravljalna terapija pred transplantacijo hematopoetskih progenitorskih celic (HPCT - Haematopoietic Progenitor Cell Transplantation) pri odraslih bolnikih, kadar ocenimo, da je ta kombinacija najboljša možnost.

Dajanje zdravila Busilvex po fludarabinu (FB) je indicirano kot pripravljalna terapija pred transplantacijo progenskih hematopoetskih celic (HPCT) pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje z zmanjšano intenzivnostjo (RIC).

Postopek z zdravilom Busilvex in nato s ciklofosfamidom (BuCy4) ali melfalanom (BuMel) je indiciran za pripravljalno terapijo pred transplantacijo progenskih hematopoetskih celic pri pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo zdravila Busilvex mora nadzorovati zdravnik, izkušen v pripravljalnih terapijah pred transplantacijo progenskih hematopoetskih celic.

Zdravilo Busilvex se daje pred transplantacijo progenskih hematopoetskih celic (HPCT).

Odmerjanje

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom

Odrasli

Priporočen odmerek in raspored uporabe busulfana:

- Odmerek 0,8 mg/kg telesne mase (TM) v obliki 2-urne infuzije vsakih 6 ur, 4 dni zaporedoma. Tako bolnik prejme skupno 16 odmerkov busulfana.
- Sledi ciklofosfamid 60 mg/kg/dan 2 dni vsaj 24 ur po 16. odmerku zdravila Busilvex (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija (0-17 let)

Priporočeni odmerki zdravila Busilvex so:

Dejanska telesna masa (kg)	Odmerek zdravila Busilvex (mg/kg)
< 9	1,0
9 do < 16	1,2
16 do 23	1,1
> 23 do 34	0,95
> 34	0,8

Temu sledijo:

- 4 cikli po 50 mg/kg telesne mase (TM) ciklofosfamida (BuCy4) ali
 - en odmerek 140 mg/m² Melphalana (BuMel),
- ki se začnejo vsaj 24 ur po 16. odmerku zdravila Busilvex (glejte poglavje 4.5).

Busilvex se uporablja v obliki dveurne infuzije vsakih 6 ur 4 zaporedne dni, kar je skupaj 16 odmerkov pred uporabo ciklofosfamida ali Melphalana in transplantacijo hematopoetskih progenskih celic (HPCT).

Starejši bolniki

Bolniki, starejši od 50 let (n = 23), so bili uspešno zdravljeni z zdravilom Busilvex brez prilagoditve odmerka. Vendar so za varno uporabo zdravila Busilvex pri bolnikih, starejših od 60 let, na voljo le omejeni podatki. Za starejše priporočamo uporabo enakega odmerka (glejte poglavje 5.2) kot za odrasle (< 50 let).

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Odrasli

Priporočeni odmerek in raspored uporabe:

- fludarabin se daje kot 1-urna infuzija enkrat na dan v odmerku 30 mg/m², 5 dni zaporedoma, ali v odmerku 40 mg/m², 4 dni zaporedoma.
- Zdravilo Busilvex se daje v odmerku 3,2 mg/kg kot 3-urna infuzija enkrat na dan nemudoma po fludarabinu, 2 ali 3 dni zaporedoma.

Pediatrična populacija (od 0 do 17 let)

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo FB pri otrocih še nista bili dokazani.

Starejši bolniki

Uporaba kombinacije FB ni bila posebej preučena pri starejših bolnikih. Vendar je bilo v objavljenih študijah pripravljala terapija s FB uporabljena pri več kot 500 bolnikih, starih ≥ 55 let. Izidi učinkovitosti so bili podobni kot pri mlajših bolnikih, Prilagoditev odmerka ni bila potrebna.

Debeli bolniki

Odrasli

Pri debelih bolnikih je treba razmisliti o odmerku, ki temelji na prilagojeni idealni telesni masi (adjusted ideal body weight - AIBW).

Izračun idealne telesne mase (IBW):

IBW pri moških (kg) = 50 + 0,91 x (višina v cm - 152)

IBW pri ženskah (kg) = 45 + 0,91 x (višina v cm - 152)

Izračun prilagojene idealne telesne mase (AIBW): $AIBW = IBW + 0,25 \times (\text{dejanska telesna masa} - IBW)$

Pediatrična populacija

Dokler ne bodo na voljo dodatni podatki, uporaba zdravila pri debelih otrocih in mladostnikih z indeksom BMI (masa (kg)/višina (m)²) nad 30 kg/m² ni priporočljiva.

Bolniki z okvaro ledvic

Raziskave niso bile izvajane pri bolnikih z okvaro ledvic, ker pa se busulfan zmerno izloča z urinom, pri teh bolnikih odmerka ni priporočljivo spreminjati.

Vendar bodite previdni (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Raziskav zdravila Busilvex in busulfana pri bolnikih z okvaro jeter niso izvajali.

Bodite previdni, zlasti pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila.

Zdravilo Busilvex morate pred uporabo razredčiti. Končna koncentracija busulfana mora biti približno 0,5 mg/ml. Zdravilo Busilvex morate intravensko infundirati skozi osrednji venski kateter.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravila Busilvex ne smete uporabiti v obliki hitre intravenske injekcije, *bolusa* ali periferne injekcije.

Vsi bolniki morajo predhodno prejeti antikonvulzive, ki preprečijo epileptične napade, o katerih so poročali pri uporabi visokih odmerkov busulfana.

Antikonvulzive jim je priporočeno dajati od 12 ur pred odmerkom zdravila Busilvex do 24 ur po zadnjem odmerku.

V študijah pri odraslih in pediatrični populaciji so kot profilakso proti epileptičnim napadom bolniki preventivno prejeli fenitoin ali benzodiazepine (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pred prvim odmerkom zdravila Busilvex morajo bolniki prejeti antiemetike in nadaljevati z njihovo uporabo po vnaprej določeni shemi odmerjanja, skladni z lokalno prakso, ves čas uporabe zdravila Busulfan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posledica zdravljenja z zdravilom Busilvex s priporočenim odmerkom in razporedom je globoka mielosupresija, ki se pojavlja pri vseh bolnikih. Razvije se lahko huda granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ali katerakoli kombinacija naštetega. Med zdravljenjem ter do končne ozdravitve je potrebno pogosto pregledovati popolno krvno sliko, vključno z diferencialno sliko belih krvnih celic in trombocitov.

Za preprečevanje in nadzorovanje okužb v nevtropeničnem obdobju je treba pretehtati možnost preventivne ali empirične uporabe zdravil proti okužbam (bakterijskim, glivičnim in virusnim). Kadar so prisotne zdravstvene indikacije, je treba nuditi trombocitno ali eritrocitno podporo in uporabiti rastne faktorje, kot je granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF).

Pri odraslih se je absolutno število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ pri mediano 4 dneh po transplantaciji pojavilo pri 100 % bolnikov in se je popravilo pri mediano 10 dneh po avtologni oziroma 13 dneh po alogenski transplantaciji (mediano trajanje nevtropenije je znašalo 6 oziroma 9 dni). Trombocitopenija

(< 25 x 10⁹/l ali zahtevana transfuzija trombocitov) se je pojavilo pri mediano 5-6 dneh pri 98 % bolnikov. Anemija (hemoglobin < 8,0 g/dl) se je pojavila pri 69 % bolnikov.

Pri pediatrični populaciji se je absolutno število nevtrofilcev < 0,5x10⁹/l pri mediani 3 dni po transplantaciji pojavilo pri 100 % bolnikov in je trajalo 5 dni pri avtologni ter 18,5 dneva pri alogenski transplantaciji. Trombocitopenija (< 25 x 10⁹/l ali taka, da je bila potrebna transfuzija trombocitov) se je pojavila pri 100 % bolnikov. Anemija (hemoglobin < 8,0 g/dl) se je pojavila pri 100 % bolnikov.

Pri otrocih s telesno maso < 9 kg je lahko od primera do primera upravičeno spremljanje zdravljenja, še posebej pri zelo majhnih otrocih in novorojenčkih (glejte poglavje 5.2).

Celice Fanconijeve anemije so preobčutljive na prečne povezovalce. Ni zadostnih kliničnih izkušenj z uporabo busulfana kot komponente pri pripravljalnem zdravljenju pred presajanjem hematopoetskih matičnih celic (HSCT - Haematopoietic Stem Cell Transplantation) pri otrocih s Fanconijevo anemijo, zato je treba Busilvex pri tej skupini bolnikov uporabljati previdno.

Okvara jeter

Raziskav zdravila Busilvex in busulfana pri bolnikih z okvaro jeter niso opravljali. Ker se busulfan v glavnem presnavlja v jetrih, je priporočljiva posebna previdnost pri uporabi zdravila Busilvex pri bolnikih z že okvarjeno jetno funkcijo, zlasti pri tistih s hudo okvaro jeter. Priporočamo, da med zdravljenjem teh bolnikov 28 dni po transplantaciji redno pregledujete serumske transaminaze, alkalne fosfataze in bilirubin za zgodnje odkrivanje hepatotoksičnosti.

Poglavitni zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z zdravilom Busilvex, je veno-okluzivna bolezen jeter. Bolniki, ki so bili podvrženi predhodni radiacijski terapiji, večji kot ali enaki trem ciklom kemoterapije, ali predhodni transplantaciji progenitorskih celic, so izpostavljeni večjemu tveganju (glejte poglavje 4.8).

Pri predhodni (manj kot 72 ur) ali sočasni uporabi paracetamola z zdravilom Busilvex morate biti previdni zaradi možne upočasnjene presnove busulfana (glejte poglavje 4.5).

Kot je dokumentirano v kliničnih raziskavah, se pri nobenem zdravljenem bolniku ni pojavila srčna tamponada ali katerakoli druga značilna srčna toksičnost, povezana z zdravilom Busilvex. Vendar je pri bolnikih, ki so prejeli Busilvex, potreben reden nadzor delovanja srca (glejte poglavje 4.8).

V raziskavah zdravila Busilvex je bil pri enem bolniku, ki je umrl, zabeležen pojav sindroma akutne dihalne stiske, ki ji je sledila respiratorna odpoved, povezana z intersticijsko fibrozo pljuč, vendar jasne etiologije niso identificirali. Poleg tega lahko busulfan izzove pljučno toksičnost, ki je lahko aditivna učinkom drugih citotoksičnih učinkovin. Zato morate biti pri bolnikih z anamnezo obsevanja pljuč ali medpljučnega prostora na ta pojav pozorni (glejte poglavje 4.8).

Med terapijo z zdravilom Busilvex je potreben občasen nadzor ledvične funkcije (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju z visokimi odmerki busulfana so poročali o epileptičnih napadih. Posebna previdnost pri uporabi priporočenega odmerka zdravila Busilvex je potrebna pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov. Bolnikom je treba zagotoviti zadostno protikonvulzivno profilakso. Vsi podatki o zdravilu Busilvex v študijah pri odraslih in otrocih so bili pridobljeni pri sočasni uporabi fenitoina ali benzodiazepinov za profilakso epileptičnih napadov. Učinek teh protikonvulzivnih učinkovin na farmakokinetiko busulfana so raziskovali v študiji 2. faze (glejte poglavje 4.5).

Bolnika je treba opozoriti na povečano tveganje ponovne malignosti. Na podlagi podatkov o človeku je Mednarodna agencija za raziskave rakavih obolenj (International Agency for Research on Cancer (IARC)) uvrstila busulfan med človeške karcinogene. Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organisation) je ugotovila, da obstaja vzročno razmerje med izpostavljanjem busulfanu in rakom. Pri bolnikih z levkemijo, zdravljenih z busulfanom, se je razvilo mnogo različnih citoloških sprememb, pri nekaterih je nastal karcinom. Busulfan se obravnava kot levkemogen.

Plodnost

Busulfan lahko zmanjša plodnost. Zato ni priporočljivo, da moški, zdravljeni z zdravilom Busilvex, spočnejo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev pozneje. Priporočamo, da se pred zdravljenjem z zdravilom Busilvex posvetujejo o shranjevanju sperme z zamrznitvijo, kajti zaradi zdravljenja obstaja možnost ireverzibilne neplodnosti. Supresija jajčnikov in amenoreja s simptomi menopavze se pogosto pojavita pri bolnicah, ki so v predmenopavzalnem obdobju. Zdravljenje z busulfanom pri je pri dekletu pred adolescenco zaradi okvare jajčnikov preprečilo začetek pubertete. Pri moških bolnikih so poročali o impotenci, sterilnosti, azoospermiji in testikularni atrofiji. Topilo dimetilacetamid (DMA) prav tako lahko zmanjšuje plodnost. DMA zmanjšuje plodnost pri moških in ženskih glodavcih (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnega kliničnega preskušanja za oceno o medsebojni interakciji med intravensko uporabljenim busulfanom in itrakonazolom niso izvedli. Glede na objavljene raziskave pri odraslih ima lahko uporaba itrakonazola pri bolnikih, ki jemljejo visoke odmerke busulfana, za posledico zmanjšan očistek busulfana. Ko se itrakonazol uporablja kot profilaksa proti glivicam skupaj z intravensko uporabljenim busulfanom, je pri bolnikih treba spremljati znake toksičnosti busulfana.

Objavljene raziskave, opravljene na odraslih bolnikih, opisujejo možnost povezave ketobemidona (analgetik) z visokimi plazemskimi koncentracijami busulfana. Zato je pri kombinaciji teh dveh spojin priporočena posebna previdnost.

Poročali so, da lahko pri odraslih bolnikih, ki se zdravijo z BuCy2, časovni interval med zadnjim peroralnim odmerkom busulfana in prvim odmerkom ciklofosfamida vpliva na razvoj toksičnosti. Pri bolnikih, kjer je čas zakasnitve med zadnjim peroralnim odmerkom busulfana in prvim odmerkom ciklofosfamida > 24 ur, so opazili zmanjšano pojavnost veno-okluzivne bolezni jeter (Hepatic Venocclusive Disease - HVOD) in drugih toksičnosti, povezanih z njuno uporabo.

Busulfan in fludarabin nimata skupne presnovne poti.

V objavljenih študijah pri uporabi zdravljenja EB pri odraslih niso ugotovili medsebojnega delovanja med intravenskim busulfanom in fludarabinom.

Pri pediatrični populaciji, zdravljeni z BuMel, so poročali, da uporaba Melphalana manj kot 24 ur po zadnjem peroralnem odmerku busulfana lahko vpliva na nastanek toksičnosti.

Za paracetamol je značilno, da znižuje koncentracijo glutationa v krvi in tkivih in lahko zmanjša očistek busulfana, če se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih z intravensko uporabo busulfana so za preprečevanje epileptičnih napadov uporabili fenitoin ali benzodiazepine (glejte poglavji 4.2 in 4.4) Poročali so, da sočasna sistemska uporaba fenitoina pri bolnikih, ki prejemajo visoke peroralne odmerke busulfana, poveča očistek busulfana zaradi indukcije glutation-S-transferaze, medtem ko pri uporabi benzodiazepinov, kot so diazepam, klonazepam ali lorazepam za preprečevanje epileptičnih napadov pri visokih odmerkih busulfana, niso poročali o nikakršnih interakcijah.

V podatkih o zdravilu Busilvex ni bilo dokazov za induksijski učinek fenitoina. Za oceno vpliva zdravljenja za preprečevanje epilepsije na farmakokinetiko intravensko uporabljenega busulfana so izvedli klinično preskušanje 2. faze. V tej študiji je 24 odraslih bolnikov prejelo klonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dan z neprekinjenim intravenskim infundiranjem) kot antikonvulzivno terapijo, farmakokinetične podatke teh bolnikov so primerjali s predhodno zbranimi podatki bolnikov, ki so prejeli fenitoin. Analiza podatkov z metodo populacijske farmakokinetike je pokazala, da ni razlik v očistku intravensko uporabljenega busulfana pri zdravljenju, ki temelji na fenotoinu ali klonazepamu, torej so pri obeh vrstah preprečevanja epileptičnih napadov bile dosežene podobne izpostavitve busulfanu v plazmi.

Ko so busulfan kombinirali z flukonazolom (protiglivična učinkovina) ali 5-HT₃-antiemetiki, kot sta ondansetron ali granisetron, niso opazili interakcij.

Pri sočasnem dajanju busulfana in deferasiroksa so opazili povečanje izpostavljenosti busulfanu. Mehanizem te interakcije ni povsem pojasnjen. Pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se pred kratkim zdravili z deferasiroksom, priporočamo redno spremljanje plazemskih koncentracij busulfana in po potrebi prilagoditev odmerka busulfana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

HPCT je kontraindicirana pri nosečnicah, zato je zdravilo Busilvex med nosečnostjo kontraindicirano. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (embriofetalno smrtnost in malformacije) (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi busulfana ali DMA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Poročali so o nekaj primerih prirojenih nepravilnosti pri nizkih peroralnih odmerkih busulfana, ki pa niso bili nujno povezani z učinkovino. Izpostavljenost v tretjem trimesečju bi lahko bila povezana s poslabšanim znotrajmaterničnim razvojem.

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi priporočamo, da med zdravljenjem in do 6 mesecev pozneje uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali se busulfan in DMA izločata v materino mleko. Zaradi potencialne tumorogenosti busulfana, na katero kažejo študije pri ljudeh in živalih, je treba med zdravljenjem z busulfanom prekiniti dojenje.

Plodnost

Busulfan in DMA lahko zmanjšata plodnost pri moških in ženskah. Zato ni priporočljivo, da moški spočnejo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev po zdravljenju. Priporočamo, da se pred zdravljenjem posvetujejo o shranjevanju sperme z zamrznitvijo, kajti zaradi zdravljenja obstaja možnost ireverzibilne neplodnosti (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom

Pri odraslih

Informacije o neželenih učinkih so pridobljene iz dveh kliničnih preskušanj (n = 103) zdravila Busilvex. Resne toksičnosti, ki vključujejo hematološki, jetrni in respiratorni sistem, so smatrali kot pričakovane posledice pripravljalne terapije in transplantacijskega procesa. Te vključujejo infekcijo in reakcijo presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease (GVHD)), ki sta glavna vzroka za obolevnost in smrtnost, zlasti v primeru alogenske HPCT, čeprav nista neposredno povezani.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Mielosupresija in imunosupresija sta zaželena terapevtska učinka pripravljalne terapije. Zato se je pri vseh bolnikih pojavila huda citopenija: levkopenija pri 96 %, trombocitopenija pri 94 % in anemija pri 88 %. Pri avtolognih in alogenskih bolnikih je bila mediana časa do nevtropenije 4 dni. Pri avtolognih in alogenskih bolnikih je bila mediana trajanja nevtropenije 6 in 9 dni.

Bolezni imunskega sistema

Podatki o pojavljanju akutne reakcije presadka proti gostitelju (acute graft-versus-host disease - aGVHD) so bili zbrani v raziskavi OMC-BUS-4 (alogenska) (n = 61). Skupno 11 bolnikov (18 %) je izkusilo aGVHD. Pojavnost aGVHD stopnje I-II je bila 13-odstotna (8/61), medtem ko je bila pojavnost stopnje III-IV 5-odstotna (3/61). Akutna GVHD je bila ocenjena kot resna pri 3 bolnikih. O kronični GVHD (cGVHD) so poročali, če je bila resna ali vzrok smrti. Poročali so, da je bila vzrok smrti pri 3 bolnikih.

Infekcijske in parazitske bolezni

39 % bolnikov (40/103) je izkusilo eno ali več epizod infekcij, od katerih jih je bilo 83 % (33/40) ocenjenih za blage ali zmerne. Pljučnica je bila smrtna pri 1 % (1/103) in smrtno nevarna pri 3 % bolnikov. Preostale infekcije so bile resne pri 3 % bolnikov. Zvišana telesna temperatura se je pojavila pri 87 % bolnikov in je bila ocenjena za blago/zmerno pri 84 % in resno pri 3 %. 47 % bolnikov je izkusilo mrzlico, ki je bila blaga/zmerna pri 46 % in resna pri 1 %.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

15 % resnih neželenih učinkov je vključevalo jetrno toksičnost. Znan možni zaplet pripravljalne terapije po transplantaciji je HVOD. Šest od 103 bolnikov (6 %) je izkusilo HVOD. Ta se je pojavila pri 8,2 % (5/61) alogenskih bolnikov (smrtna pri 2 bolnikih) in 2,5 % (1/42) avtolognih bolnikov. Zaznali so tudi povišano vrednost bilirubina (n = 3) in povišano AST (n = 1). Dva od zgoraj naštetih štirih bolnikov z resno serumsko hepatotoksičnostjo sta bila med bolniki z diagnosticirano HVOD.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri raziskavah zdravila Busilvex je bil izid akutnega sindroma dihalne stiske s posledično respiratorno odpovedjo, povezano z intersticijsko fibrozo pljuč, pri enem bolniku smrten.

Pediatrična populacija

Informacije o neželenih dogodkih so pridobljene iz pediatrične klinične študije (n = 55). Resne toksičnosti, ki vključujejo jetrni in respiratorni sistem, so smatrali kot pričakovane posledice pripravljalne terapije in transplantacijskega procesa.

Bolezni imunskega sistema

Podatki o pogostosti akutne reakcije presadka proti gostitelju (acute graft-versus-host disease – a-GVHD) so bili zbrani pri alogenskih bolnikih. Skupno 14 bolnikov (50 %) je imelo a-GVHD. Pogostost a-GVHD stopnje I-II je bila 46,4 % (13/28), medtem ko je bila pojavnost stopnje III-IV 3,6 % (1/28). O kronični GVHD so poročali le, če je bila vzrok smrti: en bolnik je umrl 13 mesecev po transplantaciji.

Infekcijske in parazitske bolezni

Infekcije (zabeleženo in nezabeleženo febrilno nevtropenijo) je imelo 89 % bolnikov (49/55). Pri 76 % bolnikov so poročali o blago do zmerno povečani telesni temperaturi.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

O povečani ravni transaminaz tretje stopnje so poročali pri 24 % bolnikov.

Pri 15 % (4/27) bolnikov z avtologno in 7 % (2/28) bolnikov z alogensko transplantacijo so poročali o veno-okluzivni bolezni (VOD). V nobenem primeru VOD ni bila smrtna ali huda in v vseh primerih je izginila.

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Odrasli

Varnostni profil zdravila Busilvex v kombinaciji s fludarabinom (FB) je bil pripravljen s pregledom neželenih učinkov v objavljenih podatkih kliničnih preskušanj zdravljenja RIC. V teh študijah je skupno 1574 bolnikov prejelo kombinacijo FB kot pripravljalno zdravljenje z zmanjšano intenzivnostjo (reduced intensity conditioning - RIC) pred transplantacijo progenjskih hematopoetskih celic.

Mielosupresija in imunosupresija sta bili želena terapevtska učinka pripravljalnega zdravljenja, zato se nista šteli za neželena učinka.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pojavnost nalezljivih bolezni ali reaktivacije oportunističnih povzročiteljev nalezljivih bolezni v glavnem odraža imunsko stanje bolnika, ki prejema pripravljeno terapijo.

Najpogostejši infekcijski neželeni učinki so bili reaktivacija citomegalovirusa (CMV) [razpon: 30,7 %–80,0 %], virusa Epstein-Barr (EBV) [razpon: 2,3 %–61 %], bakterijske okužbe [razpon: 32,0 %–38,9 %] in virusne okužbe [razpon: 1,3 %–17,2 %].

Bolezni prebavil

Največja pogostnost navzee in bruhanja je bila 59,1 %, največja pogostnost stomatitisa pa 11 %.

Bolezni sečil

Domneva se, da so pripravljane terapije s fludarabinom povezane z večjo pojavnostjo oportunističnih okužb po transplantaciji, kar je posledica imunosupresivnega učinka fludarabina. Pozni hemoragični cistitis, ki se pojavi 2 tedna po transplantaciji, je najverjetneje posledica virusne okužbe / reaktivacije. Hemoragični cistitis, vključno s hemoragičnim cistitisom zaradi virusne okužbe, so ugotovili pri 16 % do 18,1 % bolnikov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

VOD so ugotovili pri 3,9 % do 15,4 % bolnikov.

S pregledom objavljenih podatkov kliničnih preskušanj so preiskali tudi z zdravljenjem povezano smrtnost in smrtnost, ki ni povezana s ponovitvijo bolezni (treatment-related mortality/non-relapse mortality [TRM/NRM]) do 100. dneva po transplantaciji. Upoštevali so smrti, ki so bile pripisljive sekundarnim neželenim učinkom po HPCT in niso bile povezane s ponovitvijo/napredovanjem obstoječega hematološkega malignega obolenja.

Najpogostejši vzroki objavljenih TRM/NRM so bili okužba/sepsa, GVHD, pljučne bolezni in odpoved organov.

Preglednica neželenih učinkov

Pogostost pojavljanja je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja zdravila, so v preglednicah zabeleženi s pojavnostjo „neznana“.

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom

Spodaj so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ugotovljeni pri odraslih in otrocih pri več kot enem osamljenem primeru. V vsaki pogostnosti skupini so neželeni učinki razvrščeni padajoče po resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis faringitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija trombocitopenija febrilna nevtropenija anemija pancitopenija			
Bolezni imunskega sistema	alergijska reakcija			
Bolezni endokrinega sistema				hipogonadizem **

Presnovne in prehranske motnje	anoreksija hiperglikemija hipokalcemija hipokaliemija hipomagneziemija hipofosfatemija	hiponatriemija		
Psihiatrične motnje	tesnoba depresija nespečnost	zmedenost	delirij živčnost halucinacije vznemirjenost	
Bolezni živčevja	glavobol omotica		epileptični napad encefalopatija cerebralna hemoragija	
Očesne bolezni				katarakta, tanjšanje roženice, bolezni leče ***
Srčne bolezni	tahikardija	aritmija atrijska fibrilacija kardiomegalija perikardialni izliv perikarditis	ventrikularna ekstrasistola bradikardija	
Žilne bolezni	hipertenzija hipotenzija tromboza vazodilacija		femoralna arterijska tromboza sindrom kapilarnega prepuščanja	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja epistaksa kašelj kolcanje	hiperventilacija respiratorna odpoved alveolarne hemoragije astma atelektaza plevralni izliv	hipoksija	intersticijska pljučna bolezen **
Bolezni prebavil	stomatitis diareja bolečine v trebuhu navzea bruhanje dispepsija ascites zaprtost bolečina v zadnjiku	hematemeza ileus ezofagitis	gastrointestinalna hemoragija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatomegalija zlatenica	veno-okluzivna jetrna bolezen*		

Bolezni kože in podkožja	izpuščaj pruritis alopecija	deskvamacija kože eritem motnje pigmentacije		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija bolečine v hrbtu artralgija			
Bolezni sečil	disurija oligurija	hematurija zmerna ledvična insuficienca		
Motnje reprodukcije in dojk				predčasna menopavza odpoved jajčnikov**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija mrzlica zvišana telesna temperatura bolečine v prsnem košu edem generaliziran edem bolečina bolečina ali vnetje na mestu injiciranja mukozitis			
Preiskave	povečane vrednosti transaminaz povečane vrednosti bilirubina povečane vrednosti GGT povečane vrednosti alkalnih fosfataz povečanje telesne mase neobičajni zvoki pri dihanju povečane vrednosti kreatinina	povišan dušik sečnine v krvi zmanjšan iztisni delež prekata		

* veno-okluzivna jetrna bolezen je pogostejša pri pediatrični populaciji.

** objavljeno po začetku trženja, pri i.v. dajanju busulfana.

*** objavljeno po začetku trženja, pri peroralnem jemanju busulfana.

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Pojavnost vsakega neželenega učinka v spodnji preglednici je bila opredeljena z največjo pojavnostjo, ugotovljeno v objavljenih kliničnih preskušanjih zdravljenja RIC, v katerih je bila s kombinacijo FB zdravljena populacija natančno opredeljena, ne glede na razporede dajanja busulfana in cilje študij. Spodaj so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ugotovljeni pri več kot enem osamljenem primeru.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost*
Infekcijske in parazitske bolezni	virusna okužba reaktivacija CMV reaktivacija EBV bakterijska okužba	invazivna glivna okužba okužba pljuč	možganski absces celulitis sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	hipoalbuminemija neravnovesje elektrolitov hiperglikemija		anoreksija
Psihiatrične motnje			vznemirjenost zmedenost halucinacije
Bolezni živčevja		glavobol bolezni živčevja [niso opredeljene drugje]	cerebralna hemoragija encefalopatija
Srčne bolezni			atrijska fibrilacija
Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna hemoragija	respiratorna odpoved
Bolezni prebavil	navzea bruhanje diareja stomatitis		gastrointestinalna hemoragija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	veno-okluzivna jetrna bolezen		zlatenica bolezni jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	
Bolezni sečil	hemoragični cistitis**	ledvična bolezen	oligurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mukozitis		astenija edem bolečina
Preiskave	povečane vrednosti transaminaz povečane vrednosti bilirubina povečane vrednosti alkalnih fosfatov	povečane vrednosti kreatinina	povečane vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi povečane vrednosti sečne kisline v krvi povečane vrednosti sečnine v krvi povečane vrednosti GGT povečanje telesne mase

* objavljeno po začetku trženja

** vključno s hemoragičnim cistitisom zaradi virusne okužbe

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Glavni toksični učinek je huda mieloablacija in pancitopenija, vendar so lahko prizadeti tudi centralni živčni sistem, jetra, pljuča in prebavni trakt.

Razen transplantacije progenjskih hematopoetskih celic ni znanega antidota za Busilvex. V odsotnosti transplantacije hematopoetskih progenjskih celic bi priporočeni odmerek zdravila Busilvex povzročil prevelik odmerek busulfana. Hematološki status mora biti pod strogim nadzorom, in če je klinično nakazano, je treba poseči po učinkovitih podpornih ukrepih.

V dveh poročilih je omenjeno, da se busulfan dializira, zato je v primeru prevelikega odmerjanja primerno pretehtati možnost dialize. Ker pa se busulfan presnavlja s konjugacijo z glutationom, pride v poštev tudi uporaba glutationa.

Ne smemo spregledati dejstva, da preveliko odmerjanje zdravila Busilvex povzroči povečano izpostavljenost DMA. Glavni toksični učinki pri človeku so hepatotoksičnost in učinki v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Spremembe v CŽS nastopijo pred katerikoli hudim neželenim učinkom. Pri prevelikem odmerjanju DMA ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja uporabite splošno podporno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Alkilsulfonati, Oznaka ATC: L01AB01

Mehanizem delovanja

Busulfan je učinkovita citotoksična in bifunkcionalna alkilirajoča učinkovina. V vodnem mediju sproščanje metansulfonatnih skupin povzroči nastanek ogljikovih ionov, ki lahko alkilirajo DNA. Ta biološki mehanizem je pomemben za njegov citotoksični učinek.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom

Odrasli

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti zdravila Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom v terapiji BuCy2 pred konvencionalno alogensko in/ali avtologno HPCT izhaja iz dveh kliničnih preskušanj (OMC-BUS-4 in OMC-BUS-3).

V drugi klinični fazi sta bili na bolnikih s hematološkimi obolenji, pri večini katerih je bolezen že napredovala, opravljeni dve enokraki, odprti, nekontrolirani raziskavi možnosti zdravljenja.

Vključene bolezni so bile akutna levkemija po prvi remisiji, v prvi ali naslednji ponovitvi, v prvi remisiji (veliko tveganje) ali napake v indukciji, kronična mieloidna levkemija v kronični ali napredovali fazi, primarna refraktarna ali rezistentna ponovljena Hodgkinsova bolezen ali ne-Hodgkinsov limfom ter mielodisplastični sindrom.

Bolniki so prejeli odmerke po 0,8 mg/kg busulfana vsakih 6 ur z infuzijo do skupno 16 odmerkov, ki so jim sledili odmerki 60 mg/kg ciklofosfamida enkrat dnevno dva dneva (terapija BuCy2).

Primarni parametri učinkovitosti v teh raziskavah so bili mieloablacija, prijetje presadka, ponovitev bolezni in preživetje.

Pri obeh raziskavah so vsi bolniki prejeli terapevtski odmerek 16/16 zdravila Busilvex. Nihče od bolnikov ni prekinil terapije zaradi neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Busilvex.

Vsi bolniki so izkusili hudo mielosupresijo. Čas za doseg absolutnega števila nevtrofilcev, večjega od $0,5 \times 10^9/l$, je bil pri alogenskih bolnikih (OMC-BUS-4) 13 dni (v razponu 9-29 dni), pri avtolognih bolnikih (OMC-BUS-3) pa 10 dni (v razponu 8-19 dni). Pri vseh bolnikih, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, je presaditev uspela brez primarne ali sekundarne zavrnitve presadka. Pri alogenskih bolnikih je bila celokupna smrtnost pri več kot 100 dnevih po transplantaciji 13-odstotna (8/61), smrtnost, ki ni bila povezana s ponovitvijo bolezni, pa 10-odstotna (6/61). V istem obdobju pa pri avtolognih prejemnikih ni bilo smrtnega primera.

Pediatrična populacija

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti zdravila Busilvex v kombinaciji s ciklofosamidom v terapiji BuCy4 ali melfalanom v terapiji BuMel pred konvencionalnim alogensko in/ali avtologno HPCT izhaja iz kliničnega preskušanja F60002 IN 101 G0.

Bolniki so prejeli odmerke, omenjene v poglavju 4.2.

Pri vseh bolnikih je prišlo do izrazite mielosupresije. Čas, potreben, da je skupno število nevtrofilcev (Absolute Neutrophil Count – ANC) presešlo $0,5 \times 10^9/l$, je bil pri alogenskih bolnikih 21 dni (interval 12–47 dni), pri avtolognih bolnikih pa 11 dni (interval 10–15 dni). Pri vseh bolnikih je presaditev uspela brez primarne ali sekundarne zavrnitve presadka. Pri 93 % alogenskih bolnikov je prišlo do popolnega himerizma. V prvih 100 dneh po transplantaciji in do enega leta po transplantaciji ni bilo niti enega primera smrti, povezanega z zdravljenjem.

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s fludarabinom (FB)

Odrasli

Dokumentacija o varnosti in učinkovitosti zdravila Busilvex v kombinaciji s fludarabinom (FB) pred alogensko HPCT izhaja iz pregleda 7 objavljenih študij pri 731 bolnikih z mieloidnimi in limfoidnimi malignimi obolenji, v katerih so uporabili intravenski busulfan, ki je bil infundiran enkrat na dan namesto 4 odmerkov na dan.

Bolniki so prejeli pripravljano terapijo na osnovi dajanja fludarabina, kateremu je nemudoma sledil enkratni dnevni odmerek 3,2 mg/kg busulfana, 2 ali 3 dni zaporedoma. Skupni odmerek busulfana na bolnika je bil med 6,4 mg/kg in 9,6 mg/kg.

Kombinacija FB je omogočila zadostno mieloablacijo, ki je bila modulirana z intenzivnostjo pripravljane terapije, in sicer z različnim številom dni infundiranja busulfana. Stopnje hitrega in popolnega prijetja presadka so v večini študij ugotavljali pri 80–100 % bolnikov. V večini objavljenih študij so ugotavljali popolni donorski himerizem 30. dan po transplantaciji pri 90–100 % bolnikov. Dolgoročni izidi so potrdili, da se je učinkovitost ohranila brez nepričakovanih učinkov.

Na voljo so podatki nedavno zaključene prospektivne multicentrične študije 2. faze pri 80 bolnikih, starih od 18 do 65 let, z različnimi hematološkimi malignimi obolenji po alo-HCT s pripravljano terapijo z zmanjšano intenzivnostjo kombinacije FB (3 dni prejemanja zdravila Busilvex). V tej študiji je prišlo do prijetja presadka pri vseh bolnikih razen enega po 15 dneh (mediana) (razpon 10–23) po alo-HCT. Kumulativna pojavnost obnove nevtrofilcev na 28. dan je bila 98,8 % (95-odstotni IZ 85,7–99,6 %). Prijetje presajenih trombocitov se je zgodilo 9 dni (mediana) (razpon 1–16) po alo-HCT. Stopnja celokupnega preživetja po 2 letih je bila 61,9 % (95-odstotni IZ 51,1–72,7 %). Po 2 letih je bila kumulativna pojavnost NRM 11,3 % (95-odstotni IZ 5,5–19,3 %), stopnja ponovitve ali napredovanja po alo-HCT pa 43,8 % (95-odstotni IZ 31,1–55,7 %). Kaplan-Meierjeva ocena preživetja brez bolezni po 2 letih je bila 49,9 % (95-odstotni IZ 32,6–72,7).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Raziskovali so farmakokinetiko zdravila Busilvex. Podatki o biotransformaciji in izločanju temeljijo na peroralni uporabi busulfana.

Farmakokinetika pri odraslih

Absorpcija

Farmakokinetiko intravensko uporabljenega busulfana so preučevali na 124 bolnikih, ki jih je bilo možno oceniti, po 2-urni intravenski infuziji do skupno 16 odmerkov v obdobju 4 dni. Po intravenski infuziji busulfana so dosegli takojšnjo in popolno razpoložljivost odmerka. Med primerjavo plazemskih koncentracij odraslih bolnikov s peroralno in intravensko uporabo busulfana (odmerki 1 mg/kg in 0,8 mg/kg) so opazili podobno prisotnost učinkovine v krvi. Med farmakokinetično analizo, izvedeno na 102 bolnikih, so znotraj populacije ugotovili nizko inter- (CV = 21 %) in intravariabilnost (CV = 12 %) bolnikov pri izpostavljenosti busulfanu.

Porazdelitev

Končni volumen porazdelitve V_z je bil med 0,62 in 0,85 l/kg.

Koncentracije busulfana v cerebrospinalni tekočini lahko primerjamo s tistimi v plazmi, čeprav te koncentracije verjetno niso zadostne za protineoplastični učinek.

Reverzibilna vezava na plazemske beljakovine je bila približno 7-odstotna, medtem ko je bila ireverzibilna vezava, predvsem na albumin, približno 32-odstotna.

Biotransformacija

Busulfan se presnavlja predvsem s konjugacijo z glutationom (ki je lahko spontana ali pa pri njej sodeluje glutation-S-transferaza). Glutationski konjugat se nato z oksidacijo razgradi v jetrih. Noben od presnovkov naj ne bi pomembno prispeval k učinkovitosti ali toksičnosti.

Izločanje

Skupni plazemski očistek je bil med 2,25 in 2,74 ml/minuto/kg. Končna razpolovna doba je bila med 2,8 in 3,9 ure.

Približno 30 % uporabljenega odmerka se v 48 urah izloči z urinom, od tega 1 % kot nespremenjen busulfan. Izločanje z blatom je zanemarljivo. Vzrok za nepopoln izkoristek je lahko ireverzibilna vezava na beljakovine. Prispevek dolgoobstojevalnih presnovkov ni izključen.

Linearnost

Po intravenski uporabi busulfana v odmerkih do 1 mg/kg se opazili povečanje izpostavljenosti busulfanu, sorazmerno odmerku.

Za dajanje enkrat na dan so v primerjavi z dajanjem štirikrat na dan značilni višji vrh koncentracije, odsotnost kopičenja zdravila in obdobje izpiranja zdravila (brez koncentracij krožečega busulfana) med zaporednimi dajanja. Pregled literature omogoča primerjavo farmakokinetičnih nizov znotraj študije ali med študijami, ki pokaže nespremenjene, od odmerka neodvisne parametre farmakokinetike, ne glede na odmerjanje ali razpored dajanja. Izgleda, da dajanje priporočenega intravenskega odmerka busulfana bodisi kot en odmerek (3,2 mg/kg) bodisi 4 razdeljene infuzije (0,8 mg/kg) privede do enakovredne dnevne izpostavljenosti v plazmi s podobno variabilnostjo med osebami in pri isti osebi. Posledično se obvladovanje AUC intravenskega busulfana znotraj terapevtskih oken ne spremeni, zato je dokazana podobna ciljna učinkovitost obeh razporedov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Literatura o busulfanu priporoča terapevtsko območje za AUC med 900 in 1.500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$ na odmerjanje (enakovredno dnevni izpostavljenosti med 3.600 in 6.000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). Med kliničnimi preskušnja z intravensko uporabo busulfana v odmerku 0,80 mg/kg štirikrat dnevno je bilo 90 % bolnikov pod zgornjo mejo površine pod krivuljo (1.500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$) in vsaj 80 % bolnikov je bilo znotraj ciljnega terapevtskega območja (900—1.500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). Podobna ciljna stopnja je dosegljiva z dnevno izpostavljenostjo od 3.600 do 6.000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$ po intravenski uporabi busulfana v odmerku 3,2 mg/kg enkrat dnevno.

Posebne populacije

Okvara jeter ali ledvic

Ni ocene učinkov okvarjenega delovanja ledvic na delovanje intravensko uporabljenega busulfana.

Ni ocene učinkov okvarjenega delovanja jeter na delovanje intravensko uporabljenega busulfana.

Vendar pri tej skupini bolnikov obstaja povečano tveganje toksičnosti za jetra.

Po podatkih o intravenski uporabi busulfana pri bolnikih, starejših od 60 let, starost ne vpliva na očistek busulfana.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih od < 6 mesecev do 17 let, so ugotovili stalno nihanje očistka v intervalu od 2,52 do 3,97 ml/minuto/kg. Končni razpolovni čas je bil od 2,24 do 2,5 h.

Odstopanja izpostavljenosti v plazmi so bila med bolniki manjša od 20 %, pri posameznih bolnikih pa manjša od 10 %.

Populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena na kohorti 205 otrok glede na telesno maso (3,6 do 62,5 kg) ter biološke in bolezenske značilnosti (maligne in ne maligne bolezni) in je zato reprezentativna za visoko heterogenost otrok, podvrženih HPTC. Ta študija je pokazala prevladujoč vpliv telesne mase na farmakokinetično variabilnost busulfana pri otrocih v primerjavi s vplivom telesne površine ali starosti.

Priporočeno odmerjanje zdravila pri otrocih je podrobno navedeno v poglavju 4.2 in omogoča da 70 % do 90 % otrok s telesno maso ≥ 9 kg doseže terapevtsko okno (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). Pri otrocih s telesno maso < 9 kg je bila opažena večja variabilnost, ki je, da je 60 % otrok doseglo terapevtsko okno (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$). Pri 40 % otrok z maso < 9 kg, ki niso dosegli ciljnih vrednosti, je bil AUC enakomerno porazdeljen pod ali nad ciljnim omejitvami, to je 20 % < 900 in 20 % > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$ po 1 mg/kg. V tem smislu lahko pri otrocih telesne mase < 9 kg spremljanje plazemskih koncentracij busulfana (terapevtsko spremljanje zdravila) s ciljem uravnavanja odmerka izboljša ciljno učinkovitost busulfana, kar še posebej velja pri izjemno majhnih otrocih in novorojenčkih.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje:

Uspešna presaditev pri vseh bolnikih v preskušanih druge faze kaže na ustreznost ciljnih vrednosti AUC. Pogostost veno-okluzivne bolezni ni bila povezana s preveliko izpostavljenostjo.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje so opazili med stomatitisom in vrednostmi AUC pri avtolognih bolnikih, ter med bilirubinom in vrednostmi AUC pri analizi združenih podatkov avtolognih in alogenskih bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Busulfan je mutagen in klastogen. Busulfan je bil mutagen pri bakteriji *Salmonella typhimurium*, vinski mušici (*Drosophila melanogaster*) in ječmenu. Busulfan je povzročil kromosomske aberacije *in vitro* (v celicah glodavcev in v človeških celicah) ter *in vivo* (pri glodavcih in človeku). V celicah bolnikov, ki so peroralno prejeli busulfan, so opazili različne kromosomske aberacije.

Busulfan sodi med snovi, ki so zaradi načina delovanja potencialno rakotvorne. IARC je na osnovi podatkov pri človeku uvrstila busulfan med rakotvorne snovi. WHO je ugotovila, da obstaja vzročna razmerje med izpostavljanjem busulfanu in rakom. Razpoložljivi podatki pri živalih potrjujejo rakotvorni potencial busulfana. Intravenska uporaba busulfana pri miših je pomembno povečala pojavnost tumorjev priželjca in jajčnikov.

Busulfan je teratogen pri podganah, miših in kuncih. Med malformacije in anomalije so sodile pomembne spremembe mišično-skeletnega sistema, pridobivanja telesne mase in velikosti. Pri brejih podganah je uporaba busulfana povzročila neplodnost moških in ženskih mladičev zaradi odsotnosti germinalnih celic v testisih in jajčnikih. Raziskave so pokazale, da busulfan povzroča neplodnost pri glodavcih. Busulfan je pri samicah podgan uničil oocite; pri samcih podgan in hrčkov je povzročil sterilnost.

Ponavljajoči odmerki DMA so povzročili znake jetrne toksičnosti; najprej je prišlo do povečanega izločanja serumskih encimov in nato do histopatoloških sprememb jetrnih celic. Višji odmerki lahko povzročijo nekrozo jeter. Okvare jeter lahko opazimo že po enkratni izpostavitvi visokemu odmerku.

DMA je teratogen pri podganah. Med organogenezo so odmerki DMA v višini 400 mg/kg/dan povzročili pomembne anomalije v razvoju. Med malformacije so sodile resne anomalije srca in/ali velikih žil: truncus arteriosus in odsotnost Botallovega voda, koarktacija pljučnega debla in pljučnih arterij, intraventrikularne okvare srca. Med preostale pogoste anomalije sodi volčje žrelo, ansarka in anomalije vretenc in reber. DMA zmanjšuje plodnost samcev in samic glodavcev. Enkratni subkutani odmerek v višini 2,2 g/kg v četrtem dnevu brejosti je prekinil brejost pri 100 % testiranih samic hrčkov. Pri podganah je 9-dnevno odmerjanje DMA v višini 450 mg/kg/dan povzročilo neaktivno spermatogenezo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dimetilacetamid
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja raziskav kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zaradi inkompatibilnosti, pri uporabi zdravila Busilvex ne uporabljajte komponent infuzijskega sistema, ki vsebujejo polikarbonate.

6.3 Rok uporabnosti

Viale: 3 leta

Razredčena raztopina:

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo, po redčenju v 5-odstotni raztopini glukoze ali 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje so dokazali za:

- 8 ur (vključno s časom infuzije) po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$,
- 12 ur po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in nato 3 ure pri temperaturi $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ (vključno s časom infuzije).

Z mikrobiološkega stališča bi morali zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če raztopine ne uporabite takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in ne bi smeli presežati zgoraj navedenih pogojev, če je redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Razredčene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v prozornih steklenih vialah (tipa I) z zamaškom iz butilne gume in vijolično aluminijasto snemno (flip-off) zaporko.

Skupno pakiranje vsebuje 8 vial (v 2 škatlah po 4).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Busilvex

Upoštevati morate ustrezne postopke za ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku.

Vsi postopki prenašanja zahtevajo strogo upoštevanje aseptičnih pogojev, po možnosti uporabo laminarija.

Kot pri vseh citotoksičnih spojinah morate biti pri ravnanju z zdravilom Busilvex in njegovi pripravi previdni:

- Priporočena je uporaba rokavic in zaščitnih oblačil.
- Če zdravilo Busilvex ali razredčena raztopina zdravila Busilvex pride v stik s kožo ali sluznico, ju takoj temeljito sperite z vodo.

Izračun količine zdravila Busilvex, ki ga morate razredčiti, in redčila

Busilvex morate pred uporabo razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Količina redčila mora biti desetkratna prostornina zdravila Busilvex. Tako bo končna koncentracija busulfana približno 0,5 mg/ml. Na primer:

Količino zdravila Busilvex in redčila lahko izračunamo na naslednji način:
za bolnika, ki tehta Y kg:

- Količina zdravila Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml zdravila Busilvex, ki ga morate redčiti}$$

Y: telesna masa bolnika v kilogramih
D: odmerek zdravila Busilvex (glejte poglavje 4.2)

- Količina redčila:

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

Za pripravo končne raztopine za infuzijo dodajte (A) ml zdravila Busilvex v (B) ml redčila (0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje).

Priprava raztopine za infundiranje

- Zdravilo Busilvex mora pripraviti usposobljen zdravstveni delavec ali delavka v sterilnih pogojih.
- Z nepolikarbonatsko brizgo, na kateri je nameščena igla:
 - izračunano prostornino zdravila Busilvex morate odstraniti iz vial,
 - vsebino brizge morate prestaviti v vrečko ali brizgo za intravensko uporabo, v katero ste že dali izračunano količino izbranega redčila. Busilvex morate vedno dodajati v redčilo, in ne redčila v Busilvex. Zdravila Busilvex ne smete dati v intravensko vrečko, v kateri ni 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopina glukoze za injiciranje.
- Vrečko morate temeljito premešati z nekajkratnim obračanjem .

Po redčenju 1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,5 mg busulfana.

Razredčeni Busilvex je prozorna, brezbarvna raztopina.

Navodila za uporabo

Pred in po vsaki infuziji izperite katetrsko cev s približno 5 mililitri 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.

Preostalega zdravila ne smete izpirati v ceveh med uporabo, kajti hitre infuzije zdravila Busilvex še niso preizkusili in je ne priporočamo.

Infuzija celotnega predpisanega odmerka zdravila Busilvex mora trajati dve ali tri ure, odvisno od pripravljalne terapije.

Majhne količine lahko damo v dveh urah z električnimi brizgami. V teh primerih je treba uporabiti komplete za infundiranje z najmanjšim možnim prostorom za vbrizgavanje (tj. 0,3-0,6 ml), pri katerih je raztopina zdravila infundirana pred dejanskim infundiranjem zdravila Busilvex in nato splaknjena z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje.

Zdravila Busilvex ne uporabljajte sočasno z drugo intravensko raztopino.

Pri uporabi zdravila Busilvex ne smete uporabljati komponent infuzijskega sistema, ki vsebujejo polikarbonate.

Samo za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/254/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. julij 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 08. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI Z ELEMENTI MODREGA OKENCA

Škatla z 8 vialami po 10 ml

1. IME ZDRAVILA

Busilvex 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
busulfan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 6 mg busulfana in po redčenju je koncentracija busulfana 0,5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsaka viala vsebuje dimetilacetamid in makrogol 400.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.
Skupno pakiranje z 8 vialami (2 škatli po 4) volumna 10 ml
60 mg v vsaki viali

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba (i.v.).
Pred uporabo obvezno razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo, ravnajte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti razredčenega zdravila je naveden v navodilu.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/254/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI BREZ ELEMENTOV MODREGA OKENCA

Škatla s 4 vialami po 10 ml

1. IME ZDRAVILA

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

60 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat
4 viale po 10 ml. Del skupnega pakiranja, ne smejo se prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba (i.v.).
Pred uporabo obvezno razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/254/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

10 ml steklena viala vrste I

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Busilvex 6 mg/ml sterilni koncentrat
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Busilvex 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje busulfan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Busilvex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Busilvex
3. Kako uporabljati zdravilo Busilvex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Busilvex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Busilvex in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Busilvex vsebuje učinkovino busulfan, ki spada v skupino zdravil, ki jim pravimo alkilirajoče učinkovine. Zdravilo Busilvex uniči izvorni kostni mozeg bolnika pred presaditvijo.

Zdravilo Busilvex se pri odraslih, novorojencih, otrocih in mladostnikih uporablja kot **terapija pred presaditvijo**.

Pri odraslih se zdravilo Busilvex uporablja v kombinaciji s ciklofosfamidom ali fludarabinom.

Pri novorojencih, otrocih in mladostnikih se zdravilo Busilvex uporablja v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom.

To pripravljalno zdravilo boste prejeli pred presaditvijo kostnega mozga ali krvotvornih progenitorskih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Busilvex

Ne uporabljajte zdravila Busilvex:

- če ste alergični na busulfan ali katero koli drugo sestavino zdravila Busilvex, navedeno v poglavju 6,
- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Busilvex je močno citotoksično zdravilo, ki zelo zmanjša število krvnih celic. Pri priporočenih odmerkih je to želen učinek. Zato boste pod skrbnim nadzorom.

Možno je, da bo uporaba zdravila Busilvex povečala tveganje za nastanek drugega malignega obolenja v prihodnosti.

Morate povedati zdravniku:

- če imate težave z jetri, srcem ali pljuči,
- če ste kdaj imeli epileptične napade,
- če trenutno jemljete druga zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Busilvex

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravilo Busilvex lahko medsebojno učinkuje z drugimi zdravili.

Bodite posebno pozorni, če jemljete itrakonazol in metronidazol (ki se uporabljata za zdravljenje določenih vrst okužb) ali ketobemidon (ki se uporablja proti bolečinam) ali deferasiroks (zdravilo, ki se uporablja za odstranjevanje odvečnega železa v telesu). Sočasna uporaba s temi zdravili lahko poveča neželene učinke.

Bodite zelo previdni pri uporabi paracetamola 72 ur pred uporabo ali sočasno z uporabo zdravila Busilvex.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Busilvex. Ženske, ki prejemajo zdravilo Busilvex, ne smejo biti noseče med zdravljenjem in ne smejo zanositi še do 6 mesecev po zdravljenju.

Ženske morajo prekiniti dojenje pred začetkom zdravljenja z zdravilom Busilvex.

Če katerikoli od partnerjev prejema zdravilo Busilvex, morate poskrbeti za ustrezno kontracepcijo.

Po zdravljenju z busulfanom se lahko zgodi, da ne boste mogli več zanositi (da boste neplodni). Če vas skrbi, da ne boste mogli imeti otroka, se pred začetkom zdravljenja posvetujte z zdravnikom. Zdravilo Busilvex lahko izzove tudi znake menopavze in pri deklicah lahko prepreči začetek pubertete.

Moškim, ki prejemajo zdravilo Busilvex, svetujemo, naj ne spočnejo otroka med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po zdravljenju.

3. Kako jemati zdravilo Busilvex

Odmerek in uporaba:

Odmerek zdravila Busilvex vam bodo izračunali na osnovi telesne mase.

Pri odraslih:

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom

- Priporočeni odmerek zdravila Busilvex je 0,8 mg/kg.
- Vsaka infuzija bo trajala 2 uri.
- Zdravilo Busilvex boste prejeli vsakih 6 ur, 4 zaporedne dni pred presaditvijo.

Zdravilo Busilvex v kombinaciji s fludarabinom

- Priporočeni odmerek zdravila Busilvex je 3,2 mg/kg.
- Vsaka infuzija bo trajala 3 ure.
- Zdravilo Busilvex boste prejeli enkrat na dan, 2 ali 3 zaporedne dni pred presaditvijo.

Pri novorojencih, otrocih in mladostnikih (0 do 17 let):

Priporočeni odmerek zdravila Busilvex v kombinaciji s ciklofosfamidom ali melfalanom je odvisen od vaše telesne mase in sega od 0,8 do 1,2 mg/kg.

- Vsaka infuzija bo trajala 2 uri.
- Zdravilo Busilvex boste 4 zaporedne dneve pred presaditvijo prejemali vsakih 6 ur.

Zdravila, ki jih boste prejemali pred uporabo zdravila Busilvex:

Preden boste prejeli Busilvex, boste prejeli:

- antikonvulzivna zdravila, ki preprečujejo epileptične napade (fenitoin ali benzodiazepini), in
- antiemetična zdravila, ki preprečujejo bruhanje.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Med najresnejše neželene učinke zdravljenja z zdravilom Busilvex in postopka presaditve sodijo zmanjšanje števila krvnih celic v krvnem obtoku (nameravani učinek zdravila, ki vas pripravi na transplantacijsko infuzijo), okužba, motnje delovanja jeter, vključno z blokiranjem jetrne vene, reakcija presadka proti gostitelju (presadek napade vaše telo) in pljučni zapleti. Zdravnik bo redno spremljal število krvnih celic in jetrne encime, da bi odkril te težave in primerno ukrepal.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Kri: zmanjšanje števila krvnih celic (rdečih in belih) in trombocitov v krvnem obtoku. **Okužbe:** **Živčni sistem:** nespečnost, tesnoba, omotica in depresija. **Prehrana:** izguba teka, zmanjšanje količine magnezija, kalcija, kalija, fosfata in albumina v krvi ter povečanje krvnega sladkorja. **Srce:** povečanje hitrosti srčnega utripa, povišanje ali znižanje krvnega tlaka, vazodilatacija (širjenje krvnih žil) in krvni strdki. **Dihala:** težave pri dihanju, izcedek iz nosu (rinitis), vneto grlo, kašelj, kolcanje, krvavenje iz nosu, neobičajni zvoki pri dihanju. **Prebavila:** slabost, vnetje ustne sluznice, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, zgaga, bolečine v zadnjiku, tekočina v trebuhu. **Jetra:** povečana jetra, zlatenica, zaprtje jetrne vene. **Koža:** izpuščaji, srbenje, izpadanje las. **Mišice in kosti:** bolečine v hrbtu, mišicah in sklepih. **Ledvica:** povečanje kreatininskega očistka, bolečine pri uriniranju, zmanjšanje količine urina in kri v urinu. **Splošno:** povišana telesna temperatura, glavobol, oslabeledost, mrzlica, bolečine, alergijske reakcije, edem, bolečina ali vnetje na mestu vboda, bolečine v prsih, vnetje sluznice. **Preiskave:** povečane vrednosti jetrnih encimov in povečana telesna teža.

Pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

Živčni sistem: zmedenost, boleznj živčevja. **Prehrana:** nizka koncentracija natrija v krvi. **Srce:** spremembe in nepravilnosti srčnega utripa, zadrževanje tekočine ali vnetje okoli srca, zmanjšan izhodni volumen srca. **Dihala:** povečanje frekvence dihanja, dihalna odpoved, alveolarne krvavitve, astma, ohlapnost majhnih delov pljuč, nabiranje tekočine okrog pljuč. **Prebavila:** vnetje sluznice v požiralniku, paraliza črevesa, bruhanje krvi. **Koža:** motnje obarvanosti kože, rdečica kože, luščenje kože. **Ledvica:** povečanje količine dušikovih spojin v krvnem obtoku, zmerno zmanjšano delovanje ledvic, ledvična bolezen.

Občasni neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100):

Živčni sistem: delirij, živčnost, prividi, nemirnost, nenormalno delovanje možganov, možganske krvavitve in epileptični napadi. **Srce:** zamašitev femoralne arterije, dodatni utripi srca, zmanjšanje hitrosti srčnega utripa, difuzno prepuščanje tekočine iz kapilar (majhnih krvnih žil). **Dihala:** zmanjšanje koncentracije kisika v krvi. **Prebavila:** krvavitev v želodcu in/ali črevesu.

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Disfunkcija spolnih žlez.

Bolezni očne leče, vključno s sivo mreno (katarakto) in motnjami vida (tanjšanjem roženice).

Simptomi menopavze in neplodnosti pri ženskah.

Možganski absces, vnetje kože, generalizirana okužba.

Jetrne bolezni.

Povečane vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi.

Povečane vrednosti sečne kisline in sečnine v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Busilvex

Shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na ovojnini poleg oznake EXP.

Neodprte vial:

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčena raztopina:

Kemijsko in fizikalno stabilnost za uporabo po redčenju v 5-odstotni raztopini glukoze ali 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje so dokazali za 8 ur (vključno s časom infuzije) po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi 20 °C ± 5 °C, ali za 12 ur po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in nato 3 ure pri temperaturi 20 °C ± 5 °C (vključno s časom infuzije).

Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Busilvex

- Učinkovina je busulfan. En mililiter koncentrata vsebuje 6 mg busulfana (60 mg v eni viali). Po redčenju: en mililiter raztopine vsebuje približno 0,5 mg busulfana.
- Pomožni snovi sta dimetilacetamid in makrogol 400.

Izgled zdravila Busilvex in vsebina pakiranja

Zdravilo Busilvex je koncentrat za raztopino za infundiranje. Pakirano je v brezbarvnih steklenih vialah. Vsaka viala vsebuje 60 mg busulfana.

Zdravilo Busilvex je na voljo v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 2 škatli s po 4 vialami.

Razredčeno zdravilo Busilvex je prozorna, brezbarvna raztopina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Francija

Proizvajalec

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du béarn

F-64320 Idron

Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

<-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA PRIPRAVO

Busilvex 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Busulfan

Pred pripravo in uporabo zdravila Busilvex preberite to navodilo.

1. OBLIKA

Zdravilo Busilvex je v obliki bistre, brezbarvne raztopine v prozornih steklenih vialah (tipa I) s prostornino 10 ml. Zdravilo Busilvex morate pred uporabo razredčiti.

2. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

Morate upoštevati ustrezne postopke za ravnanje in odstranjevanje zdravil proti raku.

Vsi postopki prenašanja zahtevajo strogo upoštevanje aseptičnih pogojev, po možnosti uporabo laminarija.

Kot pri vseh citotoksičnih spojinah morate biti pri ravnanju z zdravilom Busilvex in njegovi pripravi previdni:

- Priporočena je uporaba rokavic in zaščitnih oblačil.
- Če zdravilo Busilvex ali razredčena raztopina zdravila Busilvex pride v stik s kožo ali sluznico, ju takoj temeljito sperite z vodo.

Izračun količine zdravila Busilvex, ki ga morate razredčiti, in redčila

Busilvex morate pred uporabo razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje.

Količina redčila mora biti desetkratna prostornina zdravila Busilvex. Tako bo končna koncentracija busulfana približno 0,5 mg/ml.

Količino zdravila Busilvex in redčila lahko izračunamo na naslednji način:
za bolnika, ki tehta Y kg:

- Količina zdravila Busilvex:

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

$\frac{\quad}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml zdravila Busilvex, ki ga morate redčiti}$

Y: telesna masa bolnika v kilogramih

D: odmerek zdravila Busilvex (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

- Količina redčila:

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

Za pripravo končne raztopine za infuzijo dodajte (A) ml zdravila Busilvex v (B) ml redčila (0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje).

Priprava raztopine za infundiranje

- Zdravilo Busilvex mora pripraviti usposobljen zdravstveni delavec ali delavka v sterilnih pogojih.
- Z nepolikarbonatno brizgo, na kateri je nameščena igla:
 - izračunano prostornino zdravila Busilvex morate odstraniti iz vial.
 - vsebino brizge morate prestaviti v vrečko ali brizgo za intravensko uporabo, v katero ste že dali izračunano količino izbranega redčila. Busilvex morate vedno dodajati v redčilo, in ne redčila v Busilvex. Zdravila Busilvex ne smete dati v intravensko vrečko, v kateri ni 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.
- Vrečko morate temeljito premešati z nekajkratnim obračanjem.

Po redčenju 1 ml raztopine za infuzijo vsebuje 0,5 mg busulfana.

Razredčeni Busilvex je prozorna, brezbarvna raztopina.

Navodila za uporabo

Pred vsako infuzijo in po njej izperite katetrsko cev s približno 5 mililitri 0,9 % raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5 % raztopine glukoze za injiciranje.

Preostalega zdravila ne smete izpirati v ceveh med uporabo, kajti hitre infuzije Busilvexa še niso preizkusili in je ne priporočamo.

Infuzija celotnega predpisanega odmerka zdravila Busilvex mora trajati dve ali tri ure, odvisno od pripravljalne terapije.

Majhne količine lahko damo v dveh urah z električnimi brizgami. V teh primerih je treba uporabiti komplete za infundiranje z najmanjšim možnim prostorom za vbrizgavanje (tj. 0,3-0,6 ml), pri katerih je raztopina zdravila infundirana pred dejanskim infundiranjem zdravila Busilvex in nato splaknjena z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje.

Zdravila Busilvex ne uporabljajte sočasno z drugo intravensko raztopino.

Zaradi inkompatibilnosti, pri uporabi zdravila Busilvex ne uporabljajte komponent infuzijskega sistema, ki vsebujejo polikarbonate.

Samo za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev.

Skladiščenje

Neodprte vial:

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčena raztopina:

Kemijsko in fizikalno stabilnost za uporabo po redčenju v 5-odstotni raztopini glukoze ali 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje so pokazali v 8 urah (vključno s časom infuzije) po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi 20 °C ± 5 °C, ali v 12 urah po redčenju, če je bila raztopina shranjena pri temperaturi med 2 °C in 8 °C in nato 3 ure pri temperaturi 20 °C ± 5 °C (vključno s časom infuzije).

Z mikrobiološkega vidika je priporočljivo razredčeno raztopino porabiti takoj.

3. POSTOPEK ZA USTREZNO ODSTRANJEVANJE

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksična zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet