

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Busulfan Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Busulfan Accord utilizat după administrarea de fludarabină (FB) este indicat ca tratament pregătitor înaintea transplantului de celule precursorare hematopoietice (TCPH) la pacienți adulți care au indicație de schemă de tratament pregătitor de intensitate redusă (PIR).

Busulfan Accord urmat de administrarea de ciclofosamidă (BuCy4) sau melfalan (BuMel) este indicat ca tratament pregătitor înaintea transplantului convențional de celule precursorare hematopoietice la copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Busulfan Accord se administrează înainte de transplantul de celule precursorare hematopoietice (TCPH)

Doze

Busulfan Accord în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

Adulți

Doza și schema de administrare recomandate sunt:

- 0,8 mg busulfan/kg de greutate corporală (GC) sub formă de perfuzie cu durată de două ore, la interval de 6 ore, timp de 4 zile consecutive, 16 doze în total.

- urmate de administrarea de ciclofosfamidă 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 Busulfan Accord (vezi pct. 4.5).

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

Doza recomandată de Busulfan Accord este după cum urmează:

Greutatea corporală reală (kg)	Doza de busulfan (mg/kg)
< 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 cu administrarea dozei de 50 mg ciclofosfamidă/kg de greutate corporală (GC) (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 Busulfan Accord (vezi pct. 4.5)

Busulfan Accord se administrează în perfuzie cu durata de două ore, la interval de 6 ore, timp de 4 zile consecutive, în total 16 doze, anterior utilizării 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 Busulfan Accord, fără ajustarea dozei. Cu toate acestea, datele disponibile privind utilizarea în siguranță a Busulfan Accord la pacienți cu vârsta peste 60 de ani sunt limitate. La persoanele vârstnice trebuie administrată aceeași doză (vezi pct. 5.2) ca și la adulți (<50 ani).

Busulfan Accord în asociere cu fludarabină (FB)

Adulți

Doza recomandată și schema de administrare este:

- fludarabină administrată zilnic, în perfuzie unică, cu durata de o oră, în doză de 30 mg/m², timp de 5 zile consecutive sau în doză de 40 mg/m², timp de 4 zile consecutive.
- Busulfan Accord va fi administrat zilnic, în doză de 3,2 mg/kg, în perfuzie unică cu durata de trei ore, imediat după administrarea fludarabinei, timp de 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 menționați în cadrul unor publicații cu scheme de tratament pregătitor cu FB, obținându-se rezultate cu o eficacitate similară cu a cea obținută la pacienți mai tineri. Nu s-a considerat necesară ajustarea dozei.

Pacienți obezi

La adulți

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

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

GCI bărbați (kg)=50 + 0,91x (înălțime în cm-152);

GCI femei (kg)= 45 + 0,91x (înălțime în cm-152).

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

GCIA= GCI+0,25x (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

Busulfan Accord, 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

Măsuri de precauție necesare înainte de a manipula sau administra medicamentul

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

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

Busulfan Accord nu trebuie administrat intravenos rapid, în *bolus* sau într-o venă periferică.

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

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

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

Trebuie administrate antiemetice înaintea primei doze de Busulfan Accord, și în continuare, potrivit unei scheme terapeutice stabilite, 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 (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Trebuie avută în vedere utilizarea profilactică sau empirică a tratamentului antiinfecțios (bactericid, antifungic, antiviral) pentru prevenirea și abordarea terapeutică a infecțiilor pe perioada neutropeniei. Administrarea suplimentară de produse care conțin hematii și plachete, precum și produse care conțin factori de creștere, cum este factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), trebuie efectuată potrivit recomandărilor medicale.

Pacienții tratați concomitent cu doza convențională de busulfan și itraconazol sau metronidazol trebuie urmăriți îndeaproape pentru semnele de toxicitate a busulfanului. În cazul administrării acestor substanțe active concomitent cu busulfan se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei (vezi pct. 4.5)

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 și adolescenți 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 administrarea de busulfan ca o componentă a regimului pregătitor anterior TCPH la copii cu anemie Fanconi. Ca atare, Busulfan Accord trebuie utilizat cu precauție la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Busulfan Accord, ca și busulfan, nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Deoarece busulfan este metabolizat în principal în ficat, este necesară prudență atunci când se administrează Busulfan Accord la pacienți cu afectare preexistentă a funcției hepatice, în special la cei cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă ca în cursul tratamentului 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 Busulfan Accord. Pacienții care în prealabil au fost iradiați într-un grad echivalent cu minimum trei cicluri de chimioterapie sau cei la care s-a efectuat un transplant de celule precursorare pot prezenta un risc crescut (vezi pct. 4.8).

Este necesară prudență în cazul administrării paracetamolului anterior (mai puțin de 72 de ore) sau simultan cu Busulfan Accord, din cauza unei posibile scăderi a metabolizării busulfanului (vezi pct. 4.5).

Potrivit datelor obținute în urma studiilor clinice, niciun pacient tratat nu a prezentat tamponadă cardiacă sau alte toxicități cardiace specifice legate de terapia cu busulfan. Cu toate acestea, funcția cardiacă a pacienților tratați cu busulfan 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 busulfan 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 Busulfan Accord 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 Busulfan Accord la pacienții cu convulsii în antecedente.

Pacienților trebuie să li se administreze tratament profilactic anticonvulsivant adecvat. La adulți, adolescenți și copii, informațiile referitoare la busulfan au fost obținute în condițiile administrării concomitente de fenitoină sau benzodiazepine pentru profilaxia crizelor convulsive. Efectul acestor

substanțe anticonvulsivante 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 Busulfan Accord 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, din cauza posibilității apariției unei infertilități ireversibile induse de terapia cu Busulfan Accord. La pacientele 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 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 niciun 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.

În cazul administrării concomitente cu metronidazol (în doză de 1200 mg, administrată în prize a câte 400 mg, de trei ori pe zi), concentrațiile plasmatice ale busulfanului cresc cu aproximativ 80 % (vezi pct. 4.4).

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 administrarea concomitentă cu ketobemidonă (analgezic) se poate asocia cu concentrații plasmatice mari de busulfan. Ca atare, se recomandă prudență deosebită în cazul administrării concomitente a 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 ciclofosfamidă 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 administrată oral și prima doză de ciclofosfamidă este > 24 ore.

Nu există o cale comună de metabolizare 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 administrat concomitent cu acesta (vezi pct. 4.4).

Fenitoina sau benzodiazepinele au fost administrate în profilaxia convulsiilor la pacienții incluși în studiile clinice cu busulfan administrat intravenos (vezi pct. 4.2 și 4.4). S-a raportat că administrarea sistemică concomitentă de fenitoină la pacienții tratați cu doze mari de busulfan administrate oral a dus la creșterea clearance-ului busulfanului, pe baza inducerii glutathionS-transferazei, cu toate acestea, nu s-a semnalat nici o interacțiune atunci când s-au utilizat benzodiazepine, cum sunt diazepam, clonazepam sau lorazepam, pentru prevenirea convulsiilor în tratamentul cu doze mari de busulfan.

Nu există dovezi privind efectul de inducere al fenitoinii în informațiile referitoare la busulfan. 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, la 24 de pacienți adulți s-a administrat 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 în ceea ce privește clearance-ul busulfanului administrat intravenos în cazul administrării concomitente cu fenitoină și clonazepam și, ca urmare, s-au obținut expuneri plasmatiche similare la busulfan, indiferent de tipul de profilaxie al crizelor convulsive.

Nu s-a observat nici o interacțiune atunci când busulfan a fost administrat concomitent 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 plasmatiche 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, Busulfan Accord este contraindicat în timpul sarcinii.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (efecte letale embriofetale 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 malformații congenitale la doze mici de busulfan administrate oral, care nu pot fi atribuite neapărat substanței active, iar expunerea în trimestrul al treilea poate fi asociată cu afectarea creșterii intrauterine.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta 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. Din cauza 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, din cauza 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

Busulfan în asociere cu ciclofosfamidă sau melfalan

Adulți

Informațiile privind evenimentele adverse provin din două studii clinice (n=103) cu busulfan. 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 boala grefă contra gazdă (BGCG), 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:

Mielosupresia și imunosupresia 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 (BGCG acută) au fost strânse în cadrul studiului OMC-BUS-4 (transplant alogen) (n=61). În total, 11 pacienți (18%) au prezentat BGCG. Incidența BGCG acute de gradele I-II a fost de 13% (8/61), în timp ce incidența BGCG acute de gradele III-IV a fost de 5% (3/61). Forma gravă a BGCG acute s-a înregistrat la 3 pacienți. Forma cronică a BGCG a fost raportată numai în cazul în care a fost gravă sau cauzatoare de deces 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 letală la 1% (1/103) și a pus viața în pericol 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. Boala veno-obstructivă hepatică (BVOH) este o complicație potențială recunoscută a terapiei post-transplant. Șase din 103 pacienți (6%) au prezentat BVOH. BVOH a apărut la 8,2% (5/61) dintre pacienții cu transplant alogen (letală la 2 pacienți) și la 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 cu hepatotoxicitate serică gravă s-au numărat printre pacienții diagnosticați cu BVOH.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

În cadrul studiilor cu busulfan, un pacient a prezentat un caz letal 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 copiii și adolescenții (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 (BGCG acută) au fost obținute de la pacienții cu transplant alogen (n=28). Un număr total de 14 pacienți (50%) a prezentat BGCG acută.

Incidența BGCG acute de gradul I-II a fost de 46,4% (13/28), în timp ce incidența BGCG acute de gradul III-IV a fost de 3,6% (1/28). BGCG 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 observată nu a fost nici letală, nici severă și s-a remis în toate cazurile.

Busulfan în asociere cu fludarabină (FB)

Adulți

Profilul de siguranță al busulfan în asociere cu fludarabină (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 infecțiilor cu microorganisme oportuniste 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 cu microorganisme oportuniste după transplant, din cauza efectului imunosupresor al fludarabinei.

Cistitele hemoragice tardive, apărute la 2 săptămâni post-transplant sunt mai curând legate de infecțiile/reactivările virale. Cistita hemoragică, inclusiv cistita hemoragică determinată de infecțiile 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, BGCG, afecțiunile pulmonare și insuficiența multi-organ.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Busulfan în asociere cu ciclofosamidă sau melfalan

Reacțiile adverse raportate atât la pacienții adulți, cât și la pacienții copii și adolescenți 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență 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 Hipopotasemie Hipomagneziemie 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 Filbrilație atrială Cardiomegalie Revărsat pericardic Pericardită	Extrasistole ventriculare Bradycardie	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Tromboză Vasodilatație		Tromboză a arterei femurale Sindrom exsudativ capilar	
Tulburări respiratorii,	Dispnee	Hiperventilație	Hipoxie	Boală pulmonară

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
toracice și mediastinale	Epistaxis Tuse Sughit	Insuficiență respiratorie Hemoragii alveolare Astm bronșic Atelectazie Revărsat pleural		interstițială**
Tulburări gastro-intestinale	Stomatită Diaree Dureri abdominale Greață Vărsături Dispepsie Ascită Constipație Disconfort anal	Hematemază Ileus Esofagită	Hemoragie gastrointestinală	Hipoplazie dentară**
Tulburări hepatobiliare	Hepatomegalie Icter	Boală venoocluzivă hepatică*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie Prurit Alopecie	Descuamare tegumentară Eritem Tulburări de pigmentare		
Tulburări musculoscheletice 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 sânului				Menopauză precoce Insuficiența ovariană**
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie Frisoane Febră Dureri toracice Edeme Edeme generalizate Cefălee Durere Durere sau inflamație la locul injectării Mucozități			
Investigații diagnostice	Valori crescute ale transaminazelor	Creștere a azotului ureic sanguin		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Valori crescute ale bilirubinei Valori crescute ale GGT Valori crescute ale fosfatazei alcaline Creștere în greutate Murmur vezicular anormal Creștere a creatininemiei	Scădere a fracției de ejecție		

* boala veno-ocluzivă hepatică este mai frecventă în rândul copiilor și adolescenților.

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

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

Busulfan 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută*
Infecții și infestări	Infecții virale Reactivare a CMV Reactivare a 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 Hiperglicemie		Anorexie
Tulburări psihice			Agitație Stare de confuzie 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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Diaree Stomatită		Hemoragie gastrointestinală Hipoplazie dentară*
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 determinată 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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

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 busulfan, în afară de transplantul de celule precursorare hematopoietice.

În absența transplantului de celule precursorare hematopoietice, doza recomandată de Busulfan Accord poate constitui un supradozaj cu 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 supradozaj trebuie avută în vedere dializa. Deoarece busulfan se metabolizează prin conjugarea cu glutatation, trebuie avută

în vedere administrarea de glutation.

Trebuie avut în vedere că supradozajul cu Busulfan Accord 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, codul 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

Busulfan în asociere cu ciclofosfamida

Adulți

Documentația privind siguranța și eficacitatea busulfan în asociere cu ciclofosfamidă în regimul 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.

Afecțiunile 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 fost tratați cu doze de 0,8 mg/kg busulfan, administrate în perfuzie la interval de 6 ore, în total 16 doze, urmate de administrarea de ciclofosfamidă în doză 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 busulfan d. Nici un pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse legate de busulfan.

Toți pacienții au prezentat mielosupresie marcată. Valoarea absolută a numărului neutrofilelor NAN 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). La toți pacienții care au putut fi evaluați s-a efectuat transplantul. Nu s-a raportat nici rețet primar de greafă, nici rețet secundar de greafă. Mortalitatea generală și mortalitatea fără recădere la peste 100 de zile post-transplant a fost de 13% (8/61), respectiv 10% (6/61) la pacienții cu transplant alogen. În aceeași perioadă nu s-a înregistrat nici un deced la pacienții cu transplant autogen.

Copii și adolescenți

Documentația privind siguranța și eficacitatea busulfan în asociere cu ciclofosfamidă 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 mielosupresie marcată. Valoarea absolută a numărului neutrofilelor NAN 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. La toți copiii și adolescenții care au putut fi evaluați s-a efectuat transplantul. Nu s-a raportat nici reject primar de grefă, nici reject 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.

Busulfan în asociere cu fludarabina (FB)

Adulți

Documentația privind siguranța și eficacitatea busulfan 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 schema de tratament pregătitor de intensitate redusă cu FB (3 zile de tratament cu busulfan). 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% (Î 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% (Î 95%, 51,1-72,7%). La 2 ani, incidența cumulată a MFR a fost de 11,3% (Î 95%, 5,5-19,3%) și cea a recăderii sau progresiei după TCH alogen a fost de 43,8% (Î 95, 31,1-55,7%). Estimarea Kaplan-Meier a SFB la 2 ani a fost de 49,9% (Î 95%, 32,6-72,7).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost investigată farmacocinetica busulfan. 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 durata 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 administrat oral și intravenos în doză 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 de distribuție 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 glutation (spontan și mediat de glutation-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 terminal 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 recuperarea incompletă. Nu este exclusă contribuția de durată a metaboliților.

Liniaritate

Creșterea expunerii la busulfan proporțională cu doza 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 plasmatică 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 parametrilor farmacocinetice evaluați 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 la același 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 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ per administrare (echivalent cu o expunere zilnică între 3600 și 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). 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 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$) și la cel puțin 80% s-au situat în cadrul ferestrei terapeutice dorite (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). O rată țintă similară este obținută la o expunere zilnică de 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ cu busulfan administrat intravenos în doză unică zilnică de 3,2 mg/kg.

Grupe speciale de pacienți

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 niciun efect al vârstei asupra clearance-ului busulfanului la administrarea de busulfan pe cale intravenoasă la pacienți cu vârsta peste 60 de ani.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între < 6 luni până la 17 ani s-a evidențiat o variație continuă a clearance-ului, cuprinsă între 2,49 și 3,92 ml/minut/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal s-a situat între 2,26 și 2,52 ore. Variabilitatea inter- și intra-pacienți privind expunerea plasmatică au fost mai mici de 20%, respectiv 10%.

A fost efectuată o analiză farmacocinetică a populației la o cohortă ce a inclus 205 copii și adolescenți 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 aceasă cohortă fiind

reprezentativă pentru eterogenitatea crescută a copiilor și adolescenților cărora urmează să li se efectueze un transplant convențional de celule precursoră hematopoietice (HPTC). Acest studiu a demonstrat că greutatea corporală este covariabila predominantă în explicarea variabilității farmacocinetice a busulfanului la copii și adolescenți, în raport cu suprafața corporală sau vârsta. Doza recomandată pentru copii și adolescenți, conform detalierei de la punctul 4.2, a permis unei proporții de 70 până la 90% dintre copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 9 kg să atingă fereastra terapeutică (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). Cu toate acestea, o mai mare variabilitate a fost observată la copii cu greutatea < 9 kg, ceea ce a determinat ca 60% dintre copii să atingă fereastra terapeutică (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$). Pentru cei 40% dintre copiii cu greutatea < 9 kg din afara valorii urmărite, valoarea ASC a fost distribuită uniform sub sau peste limitele urmărite, ca urmare 20% fiecare < 900 și > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$ după 1 mg/kg. În această privință, pentru copiii cu greutatea < 9 kg, o monitorizare a concentrațiilor plasmatiche 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

Transplanturile reușite la toți pacienții pe parcursul studiilor de fază II sugerează că valorile ASC urmărite sunt adecvate. Apariția BVOH 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 de 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, din cauza 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 malformații 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 de 2,2 g/kg administrată s.c. 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.

A nu se utiliza seringi din policarbonat cu Busulfan Accord.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane: 18 luni

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:

- 4 ore (inclusiv durata perfuziei) după diluare, atunci când este păstrată la 20°C - 25°C
- 15 ore după diluare, atunci când este păstrată la 2°C - 8°C, urmată de 3 ore la 20°C - 25°C (inclusiv durata perfuziei).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul 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.

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 incoloră (tip I), prevăzute cu dop din cauciuc acoperit cu teflon și sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu, de culoare violet.

Mărimi de ambalaj

Ambalaj cu 1 flacon sau 8 flacoane cu 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea Busulfan Accord

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.

Similar altor compuși citotoxici, este necesară prudență la manipularea și prepararea soluției de busulfan:

- Se recomandă folosirea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție.
- Dacă Busulfan Accord sau soluția diluată de Busulfan Accord intră în contact cu pielea sau mucoasele, acestea se spală imediat cu apă din abundență.

Calcularea cantității de Busulfan Accord de diluat și a cantității de solvent

Înainte de utilizare, Busulfan Accord 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 Busulfan Accord, asigurând astfel că concentrația finală de busulfan rămâne de aproximativ 0,5 mg/ml. De exemplu:

Cantitatea de Busulfan Accord și de solvent de administrat se calculează după cum urmează:
pentru un pacient cu greutatea corporală Y kg:

- Cantitatea de Busulfan Accord:

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

Y: greutatea corporală a pacientului în kg

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

- Cantitatea de solvent:

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

Pentru a prepara soluția finală perfuzabilă, se adaugă (A) ml de Busulfan Accord 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

- Busulfan Accord 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 Busulfan Accord 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 Busulfan Accord peste solvent, nu solvent peste Busulfan Accord. Busulfan Accord 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.

Busulfan Accord diluat este o soluție limpede, incoloră.

Instrucțiuni de utilizare

Înainte fiecărei perfuzii, se spală 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 Busulfan Accord nu a fost testată și nu este recomandată.

Întreaga doză prescrisă de Busulfan Accord 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 injectomate. 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 Busulfan Accord și apoi spălate cu jet de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză (5%).

Busulfan Accord nu trebuie administrat în perfuzie concomitent cu o altă soluție cu administrare intravenoasă.

Nu trebuie folosite seringi din policarbonat pentru manipularea Busulfan Accord.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Poate fi utilizat doar dacă soluția este 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13585/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - August 2016
Reînnoirea autorizației – Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021