

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUSİLVEX 6mg/ml i.v infüzyon için konsantre çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir ml konsantre çözelti 6 mg busulfan içerir (10 ml'de 60 mg).

Seyreltme sonrasında: 1 ml çözelti 0.5 mg busulfan içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti (steril konsantre çözelti).

Şeffaf, kokusuz çözüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BUSİLVEX erişkin hastalarda siklofosfamid, pediatrik hastalarda siklofosfamid veya melfalan ile kombine olarak, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi hazırlık rejimi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

BUSİLVEX uygulaması, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi hazırlık rejimi konusunda uzman bir hekimin gözetimi altında yapılmalıdır.

BUSİLVEX, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesinde uygulanır.

Erişkinlerde :

Önerilen dozaj ve uygulama şeması aşağıdaki gibidir:

- Vücut ağırlığının kilogramı için 0.8 mg (0.8 mg/kg) busulfan, üst üste 4 gün süreyle her 6 saatte bir iki saatlik infüzyonlar şeklinde, toplam 16 doz olacak şekilde uygulanır.
- Ardından, 60 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid, 16. BUSİLVEX dozundan en az 24 saat sonra başlayarak, iki gün süreyle uygulanır (bkz. 4.5).

Pediyatrik hastalarda (0 - 17 yaş)

Önerilen BUSİLVEX dozu aşağıdaki gibidir:

| Güncel vücut ağırlığı (kg) | BUSİLVEX dozu (mg/kg) |
|----------------------------|-----------------------|
| < 9 | 1.0 |
| 9 - < 16 | 1.2 |
| 16 - 23 | 1.1 |
| > 23 - 34 | 0.95 |
| > 34 | 0.8 |

Ardından, 16. BUSİLVEX dozundan en az 24 saat sonra başlayarak (bkz. 4.5):

- Vücut ağırlığının her kilogramı için 50 mg (50 mg/kg) dozunda 4 kür siklofosfamid (BuCy4) veya
- Bir kez 140 mg/m² melfalan (BuMel) uygulanır.

BUSİLVEX, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesinde, siklofosfamid veya melfalandan önce, üst üste 4 gün süreyle her 6 saatte bir iki saatlik infüzyonlar şeklinde, toplam 16 doz olacak şekilde uygulanır.

Uygulama şekli:

BUSİLVEX kullanılmadan önce seyreltilmelidir (Bkz. 6.6). Seyreltme sonrasında ulaşılması gereken nihai busulfan konsantrasyonu yaklaşık 0.5 mg/ml'dir. BUSİLVEX, santral venöz kateterden intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

BUSİLVEX, hızlı intravenöz, *bolus* veya periferik enjeksiyon yoluyla verilmemelidir.

Yüksek busulfan dozlarıyla bildirilen konvülsiyonları önlemek için, bütün hastalara antikonvülzan ilaçlarla premedikasyon uygulanmalıdır. Antikonvülzan uygulaması, BUSİLVEX tedavisinden 12 saat önce başlatılmalı ve son BUSİLVEX dozundan 24 saat sonrasına kadar sürdürülmelidir.

Erişkinlerde, çalışmalara dahil edilen bütün hastalara fenitoin uygulanmıştır. Diğer antikonvülzanlarla (örn. benzodiyazepinler) klinik deneyim bulunmamaktadır (bkz. 4.4 ve 4.5).

Çocuklarda, çalışmalara dahil edilen hastalara fenitoin veya benzodiyazepinler uygulanmıştır.

Antiemetiklere BUSİLVEX'in ilk dozundan önce başlanmalı ve yerel uygulamaya göre belirlenmiş bir şema uyarınca, BUSİLVEX kullanımı boyunca uygulamaya devam edilmelidir.

Obez hastalar

Erişkinlerde

Obez hastalarda BUSİLVEX dozunun uyarlanmış ideal vücut ağırlığına dayalı olarak verilmesi gerekir.

İdeal vücut ağırlığı (İVA) şu şekilde hesaplanır:

Erkeklerde İVA (kg) = 50 + 0.91 x (cm olarak boy – 152);

Kadınlarda İVA (kg) = 45 + 0.91 x (cm olarak boy – 152).

Uyarlanmış ideal vücut ağırlığı (UİVA) ise, aşağıdaki şekilde hesaplanır:

UİVA = İVA + 0.25 x (güncel vücut ağırlık – İVA).

Pediyatrik hastalarda:

Bu tıbbi ürünün, daha fazla veri elde edilinceye kadar, Vücut Kütle İndeksi (Body Mass Index-BMI) > 30 kg/m² olan obez çocuklarda ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır, ancak busulfan orta düzeyde idrarla atıldığından, bu hastalarda dozun değiştirilmesi önerilmez.

Bununla beraber, dikkatli olunması önerilir (Bkz. 4.8 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda BUSİLVEX veya busulfan çalışması yapılmamıştır. Özellikle ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunması önerilir (bkz. 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

50 yaşın üzerindeki hastalar (n=23), doz ayarlamasına gerek olmaksızın BUSİLVEX ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bununla beraber BUSİLVEX'in 60 yaş üzerindeki hastalarda güvenli kullanımı konusunda kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda, erişkinlerle (< 50 yaş) aynı doz kullanılmalıdır (bkz. 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda
- Gebelik
- Laktasyon

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik:

Önerilen doz ve tedavi şemasına göre uygulanan BUSİLVEX, bütün hastalarda yoğun kemik iliği depresyonuna yol açar. Buna bağlı olarak ağır granülositopeni,

trombositopeni, anemi veya bunların herhangi bir kombinasyonu gelişebilir. Bu nedenle, tedavi süresince, lökosit alt grup dağılımı da dahil olmak üzere tam kan sayımı ve trombosit sayımları sıkça tekrarlanmalı ve iyileşme tamamlanıncaya kadar gözlenmelidir. Nötropenik dönemde enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü amacıyla, antienfektif ilaçların (bakteriyel, fungal, viral) profilaktik veya ampirik kullanımı düşünülmelidir. Tıbbi gerek duyulduğunda, trombosit ve eritrosit desteğinin yanı sıra, granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) gibi büyüme faktörleri de uygulanmalıdır.

Erişkinlerde, otolog ve allogenik kemik iliği nakli sonrasında ortalama 4 gün içinde, hastaların %100'ünde mutlak nötrofil sayısı $0.5 \times 10^9/l$ 'nin altına düşmüş ve (sırasıyla) ortalama 10. ve 13. günde düzelmiştir (ortalama nötropeni dönemi süresi sırasıyla 6 ve 9 gündür). Hastaların %98'inde, nakil sonrası ortalama 5. - 6. günlerde, trombositopeni ($<25 \times 10^9/l$ veya trombosit transfüzyonu gerektiren) ortaya çıkmıştır. Anemi (hemoglobin < 8.0 g/dl) hastaların %69'unda görülmüştür.

Pediyatrik hastalarda, otolog ve allogenik kemik iliği nakli sonrasında ortalama 3 gün içinde, hastaların %100'ünde mutlak nötrofil sayısı $0.5 \times 10^9/l$ 'nin altına düşmüş ve (sırasıyla) ortalama 5 ve 18.5 gün sürmüştür. Çocuklarda trombositopeni ($<25 \times 10^9/l$ veya trombosit transfüzyonu gerektiren) hastaların %100'ünde ortaya çıkmıştır. Anemi (hemoglobin < 8.0 g/dl) hastaların %100'ünde görülmüştür.

Fankoni anemisi hücreleri, çapraz ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösterirler. Fankoni anemili çocuklarda, busulfanın hemopoetik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejiminin bir bileşeni olarak kullanılmasıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, bu tip hastalarda BUSİLVEX dikkatli kullanılmalıdır.

Hepatik:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda BUSİLVEX veya busulfan çalışması yapılmamıştır. Busulfan esas olarak karaciğerden metabolize olduğundan, daha önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen hastalarda ve özellikle de ağır karaciğer bozukluğu olanlarda BUSİLVEX kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Bu hastaların tedavisi sırasında, hepatotoksisitenin erken belirlenebilmesi için, nakli takip eden 28 gün süresince serum transaminaz, alkalin fosfataz ve bilirübin değerlerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Hepatik venooklüzif hastalık, BUSİLVEX tedavisi sırasında ortaya çıkabilen önemli bir komplikasyondur. Daha önce radyasyon tedavisi uygulanan, üç sıklusa eşit veya daha fazla kemoterapi almış olan veya daha önce projenitör hücre nakli geçirmiş hastalarda risk daha yüksek olabilir (bkz. 4.8).

Busulfan metabolizmasını azaltma olasılığı nedeniyle, BUSİLVEX ile birlikte veya BUSİLVEX tedavisinden önceki 72 saat içinde parasetamol kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. 4.5).

Kardiyak:

Klinik çalışmalarda gösterildiği üzere, tedavi edilen hastaların hiçbirinde BUSİLVEX'e bağlı olarak kalp tamponadı veya diğer özel kardiyak toksisiteler gözlemlenmemiştir.

Bununla beraber, BUSİLVEX kullanan hastalarda kardiyak fonksiyonlar düzenli olarak takip edilmelidir (bkz. 4.8)

Pulmoner:

BUSİLVEX çalışmalarında, kesin etyoloji belirlenmemişse de, bir hastada interstisyel akciğer fibrozisine bağlı akut solunum sıkıntısı ve bunu izleyen fatal seyirli solunum yetmezliği bildirilmiştir. Buna ek olarak, busulfan diğer sitotoksik ajanların etkilerine eklenebilen pulmoner toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle, daha önce mediastinal veya pulmoner radyasyon hikayesi olan hastalarda, akciğerle ilgili bu uyarılar dikkate alınmalıdır. (bkz. 4.8).

Renal:

BUSİLVEX tedavisi sırasında böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilir. (bkz. 4.8).

Nörolojik:

Yüksek dozda busulfan tedavisiyle nöbetler bildirilmiştir. Nöbet hikayesi olan hastalara önerilen dozlarda BUSİLVEX uygulaması, özel dikkat gerektirir. Hastalar yeterli antikonvülzan profilaksisi almalıdır. Erişkinlerde, BUSİLVEX'le yalnızca fenitoin kullanımı ile ilgili veri bulunmaktadır. Diğer antikonvülzanlarla (örn. benzodiyazepinler) mevcut veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, fenitoin dışındaki antikonvülzan ajanların busulfanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmemektedir (bkz. 4.2 ve 4.5).

Pediyatrik hastalarda, BUSİLVEX ile ilgili veriler fenitoin veya benzodiyazepinlerle elde edilmiştir.

Karsinojenite, Mutajenite:

İkincil bir malignite açısından risk artışı hastaya açıklanmalıdır. Busulfan, insanlardan elde edilen veriler bazında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, busulfana maruz kalma ve kanser arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Busulfanla tedavi edilen lösemi hastalarında pek çok farklı sitolojik anormallik ortaya çıkmış ve bunlardan bir kısmından karsinomlar gelişmiştir. Busulfan lökomojenik bir ilaç olarak kabul edilir.

Üreme yeteneği:

Busulfan fertilitiyi bozabilir. Bu nedenle, BUSİLVEX'le tedavi edilen erkeklerin tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 6 ay süreyle baba olmamaları; ayrıca, BUSİLVEX'le tedavinin geri dönüşümsüz kısırlığa neden olabilmesi nedeniyle, tedavi öncesinde spermin dondurularak saklanması ile ilgili danışmanlık almaları önerilir. Menopoz öncesi kadınlarda, sıklıkla menopoz semptomlarının eşlik ettiği over supresyonu ve amenore oluşmaktadır. Ergenlik öncesi bir kız çocuğunda, busulfan tedavisine bağlı yumurtalık yetmezliği nedeniyle ergenliğin başlaması engellenmiştir. Erkek hastalarda empotans, kısırlık, sperm sayısında azalma ve testiküler atrofi bildirilmiştir. İlacın bileşiminde yer alan çözücü madde DMA da (dimetilasetamid) fertilitiyi bozabilir. DMA, erkek ve dişi kemirgenlerde üremeyi azaltmıştır (bkz. 4.6 ve 5.3).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İntravenöz busulfan ve itrakonazol arasındaki ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için özel bir klinik çalışma yapılmamıştır. Yayımlanan çalışmalarda, yüksek dozda busulfan alan erişkin hastalara uygulanan itrakonazol, busulfanın klirensini azaltmıştır. Hastalar, intravenöz busulfanla birlikte antifungal profilaksi amacıyla itrakonazol uygulanması halinde, busulfan toksisitesinin belirtileri açısından izlenmelidir.

Erişkinlerde yapılan yayımlanmış çalışmalarda, ketobemidonun (analjezik) plazma busulfan değerlerini yükseltebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu iki ilaç birlikte uygulandığında özel dikkat gösterilmelidir.

Erişkinlerde BuCy2 rejimi ile ilgili olarak, son oral busulfan uygulaması ve ilk siklofosamid uygulaması arasındaki zaman aralığının, toksisite gelişimini etkilediği bildirilmiştir. Son oral busulfan dozu ile ilk siklofosamid dozu arasındaki zaman aralığı 24 saatten fazla olduğunda, hastalarda hepatik venooklüzif hastalık ve tedavi rejimiyle ilişkili diğer toksisitelerin insidansının azaldığı gözlenmiştir.

Pediyatrik hastalarda, BuMel rejimi ile ilgili olarak, son oral busulfan dozu ile melfalan uygulaması arasındaki zaman aralığının 24 saatten az olması halinde toksisite geliştiği bildirilmiştir.

Parasetamolün kan ve dokularda glutasyon düzeylerini azalttığı ve buna bağlı olarak, kombine kullanım halinde busulfan klirensini azaltabileceği bildirilmiştir (bkz. 4.4).

İntravenöz busulfanla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, nöbet profilaksisi amacıyla bütün hastalara fenitoin veya benzodiyazepiler uygulanmıştır. Yüksek dozda busulfan alan hastalara fenitoinin eşzamanlı sistemik uygulamasının, glutasyon-S-transferazın indüksiyonuna bağlı olarak busulfan klirensini arttırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, intravenöz verilerde bu etkinin görüldüğüne dair bir kanıt bulunmamaktadır (bkz. 4.4). Yüksek doz busulfan uygulaması sırasında nöbetlerin önlenmesi amacıyla, diazepam, klonazepam veya lorazepam gibi benzodiazepinlerin uygulanmasına bağlı ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (bkz. 4.2 ve 4.4).

Busulfanın, antifungal bir ajan olan flukonazol veya ondansetron ve granisetron gibi 5 HT₃ antiemetiklerle birlikte uygulanmasına bağlı ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

BUSİLVEX gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BUSİLVEX tedavisi sırasında ve tedavinin ardından 6 ay süreyle etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Busulfan prelinik çalışmalarda embriyofetal letaliteye ve malformasyonlara neden olmuştur (bkz. 5.3). Ne busulfan, ne de DMA'nın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Düşük dozda oral busulfan ile az sayıda konjenital anormallik bildirilmişse de, bunlar kesin olarak etkin maddeyle ilişkilendirilmemiştir ve üçüncü trimesterde ilaca maruz kalınması, intraüterin gelişme üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

Laktasyon dönemi

Busulfanın ve DMA'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında busulfanın tümörojenisite potansiyeli gösterildiğinden, tedavi başladığında emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilitite)

Busulfan ve DMA erkeklerde ve kadınlarda üreme yeteneğini bozabilir. Bu nedenle erkeklerin tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 6 ay süreyle baba olmamaları ve ayrıca, tedavinin geri dönüşümsüz kısırlığa neden olabilmesi nedeniyle, tedavi öncesinde spermin dondurularak saklanması ile ilgili danışmanlık almaları önerilir (bkz. 4.4).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Erişkinlerde

BUSİLVEX'in advers etkileriyle ilgili bilgiler, iki klinik çalışmadan (n=103) elde edilmiştir. Hematolojik, hepatik ve solunum sistemi ile ilgili ciddi toksik etkiler, hazırlık rejiminin ve nakil prosesinin beklenen sonuçları olarak kabul edilmiştir. Bunlara dahil olan enfeksiyon ve graft-versus-host hastalığı (GVHD), doğrudan ilişkili olmasa da, özellikle allojenik kemik iliği naklinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmuştur.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Kemik iliği depresyonu ve immünosupresyon, hazırlık rejiminin istenen terapötik etkileridir. Bu nedenle bütün hastalarda ağır sitopeni (%96 lökopeni, %94 trombositopen ve %88 anemi) ortaya çıkmıştır. Otolog ve allojenik hastalarda nötropeninin ortaya çıkması için geçen süre ortalama 4 gün olmuştur. Nötropeninin ortalama süresi, otolog ve allojenik hastalarda sırasıyla, 6 gün ve 9 gün olmuştur.

İmmün sistem hastalıkları

Akut graft-versus-host hastalığı insidansı (a-GVHD) verileri, OMC-BUS-4 Çalışması'nda (allojenik) (n=61) toplanmıştır. Toplam 11 hastada (%18) a-GVHD gözlenmiştir. Evre I-II a-GVHD insidansı %13 (8/61), Evre III-IV insidansı %5'tir (3/61). Akut GVHD 3 hastada ciddi olarak derecelendirilmiştir. Kronik GVHD (c-GVHD), ciddi ise veya ölüme neden olmuşsa belirtilmiş, 3 hastada ölüm nedeni olarak bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Hastaların %39'unda (40/103) bir veya birden fazla enfeksiyon atağı bildirilmiş, bunların %83'ü (33/44) hafif veya orta şiddette olarak derecelendirilmiştir. Pnömoni %1 (1/103) oranında fatal seyretmiş, hastaların %3'ünde yaşamı tehdit etmiştir. Diğer enfeksiyonlar hastaların %3'ünde ciddi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %87'sinde ateş bildirilmiş, bunların %84'ü hafif/orta derecede, %3'ü ciddi olarak derecelendirilmiştir. Hastaların %47'sinde titreme bildirilmiş, bunların %46'sı hafif/orta derecede, %1'i ciddi olarak derecelendirilmiştir.

Hepato-biliyer hastalıklar

Ciddi advers etkilerin %15'i karaciğer toksisitesi ile ilgilidir. Hepatik venooklüzif hastalık (HVOD), hazırlık tedavisinin nakil sonrası potansiyel bir komplikasyonu olarak kabul edilir. 103 hastadan 6'sında (%6) HVOD ortaya çıkmıştır. HVOD, allojenik hastaların %8.2'sinde (5/61) (2 hastada fatal seyirli) ve otolog hastaların %2.5'inde (1/42) gözlenmiştir. Yüksek bilirübin (n=3) ve yüksek AST (n=1) düzeyleri de gözlenmiştir. Bu dört hastadan ciddi serum hepatotoksisitesi görülen ikisi, HVOD tanısı konan hastalardır.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

BUSİLVEX çalışmaları'nda, bir hastada interstisyel akciğer fibrozisine bağlı akut solunum sıkıntısı ve bunu izleyen fatal seyirli solunum yetmezliği bildirilmiştir.

Göz hastalıkları

Diğer yan etkilere ilave olarak literatürde, oral busulfanla gözde kornea ve lens değişiklikleri bildirilmiştir.

Pediyatrik hastalarda

Advers etkiler, pediyatrik hastalarda yürütülen çalışmadan (n=55) elde edilmiştir. Hematolojik, hepatik ve solunum sistemi ile ilgili ciddi toksik etkiler, hazırlık rejiminin ve nakil prosesinin beklenen sonuçları olarak kabul edilmiştir.

İmmün sistem hastalıkları

Akut graft-versus-host hastalığı insidansı (a-GVHD) verileri, allojenik hastalardan (n=28) toplanmıştır. Toplam 14 hastada (%50) a-GVHD gözlenmiştir. Evre I-II a-GVHD insidansı %46.4 (13/28), Evre III-IV insidansı %3.6'dır (1/28). Kronik GVHD yalnızca ölüme neden olmuşsa belirtilmiştir: bir hasta kemik iliği naklinden 13 ay sonra ölmüştür.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Enfeksiyonlar (belgelendirilmiş ve belgelendirilmemiş febril nötropeni) hastaların %89'sında (49/55) gözlenmiştir. Hafif/orta şiddette ateş hastaların %76'sında bildirilmiştir.

Hepato-biliyer hastalıklar

Evre 3 transaminaz yüksekliği hastaların %24'ünde bildirilmiştir.

Venooklüzif hastalık (VOD) otolog ve allojenik nakillerde sırasıyla %15 (4/27) ve %7 (2/28) orasında bildirilmiştir. Gözlenen VOD olguları fatal veya ciddi olmayıp, bütün hastalarda iyileşmeyle sonuçlanmıştır.

Erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda bildirilen ve izole bir olguyla sınırlı olmayan advers etkiler, aşağıda organ sınıflarına ve sıklıklarına göre listelenmiştir. Bu tablodaki sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$).

| Sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan |
|--------------------------------------|---|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Rinit Farenjit | | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni Trombositopeni Febril nötropeni Anemi Pansitopeni | | |
| İmmün sistem hastalıkları | Alerjik reaksiyon | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Anoreksi Hiperglisemi Hipokalsemi Hipokalemi Hipomagnezemi Hipofosfatemi | Hiponatremi | |
| Psikiyatrik hastalıklar | Anksiyete Depresyon Uykusuzluk | Konfüzyon | Deliryum Sinirlilik Halüsinasyon Ajitasyon |
| Sinir sistemi hastalıkları | Baş ağrısı Baş dönmesi | | Nöbet Ensefalopati Beyin kanamsı |
| Kalp hastalıkları | Taşikardi | Aritmi Atriyal fibrilasyon Kardiyomegali Perikard efüzyonu Perikardit | Ventriküler ekstrasistoller Bradikardi |
| Damar hastalıkları | Hipertansiyon Hipotansiyon Tromboz Vazodilatasyon | | Femoral arter trombozu Kapiller leak (kaçak) sendromu |

| Sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan |
|---|--|---|-------------------------|
| Solunumsal, torasik ve mediastinal hastalıklar: | Dispne Burun kanaması Öksürük Hıçkırık | Hiperventilasyon Solunum yetmezliği Alveoler kanama Astma Atelektazi Plevral efüzyon | Hipoksi |
| Gastrointestinal hastalıklar | Stomatit Diyare Karın ağrısı Bulantı Kusma Dispepsi Assit Kabızlık Anüs rahatsızlığı | Hematemez İleus Özofajit | Gastrointestinal kanama |
| Hepato-bilier hastalıklar | Hepatomegali Sarılık | | |
| Deri ve derialtı dokusu hastalıkları | Döküntü Kaşıntı Alopesi | Deride soyulma Eritem Pigmentasyon bozukluğu | |
| Kas-iskelet sistemi ve bağdokusu hastalıkları | Kas ağrısı Sırt ağrısı Eklem ağrısı | | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Dizüri Oligüri | Hematüri Orta derecede böbrek yetersizliği | |

| Sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan |
|--|---|--|----------------|
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar | Asteni Titreme Ateş Göğüs ağrısı Ödem Genel ödem Ağrı Enjeksiyon yerinde ağrı veya enflamasyon Mukozit | | |
| Araştırmalar | Transaminazlarda artış Bilirübinde artış GGT’de artış Alkalin fosfatazlarında artış Kiloartışı Anormal solunum sesi Kreatininde artış | BUN artışı Azalmış ejeksiyon fraksiyonu | |

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Başta gelen toksik etkisi, derin miyeloablasyon ve pansitopenidir; ancak merkezi sinir sistemi, karaciğer, akciğerler ve gastrointestinal sistem de etkilenebilir.

BUSİLVEX için hematopoetik projenitör hücre naklinden başka bilinen bir antidot yoktur. Hematopoetik projenitör hücre nakli olmadığında, önerilen BUSİLVEX dozajı, busulfan doz aşımı olacaktır. Hematolojik durum yakından gözlenmeli ve tıbbi gerek görüldüğünde katı destekleyici tedbirler alınmalıdır. Busulfanın diyalizle plazmadan uzaklaştırılabileceğine dair iki rapor mevcuttur; dolayısıyla doz aşımı durumunda diyaliz göz önünde bulundurulmalıdır. Busulfan glutatyon ile konjuge olarak metabolize olduğundan, glutatyon uygulaması düşünülebilir.

BUSİLVEX doz aşımının DMA’ya maruz kalma düzeyini de artıracığı göz önünde bulundurulmalıdır. DMA’nın insanlardaki en önemli toksik etkileri, hepatotoksisite ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkilerdir. MSS değişiklikleri daha ciddi yan etkilerden önce ortaya çıkar. Doz aşımı durumunda DMA’nın bilinen özel bir antidotu yoktur. Doz aşımı halinde, genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alkil sülfonatlar
ATC kodu: L01AB01.

Etki mekanizması:

Busulfan, bifonksiyonel alkilleyici bir ajan olup güçlü sitotoksik etkiye sahiptir. Sulu ortamda, metansülfonat gruplarının serbest kalması, DNA alkilleyici reaktif karbonyum iyonlarını oluşturur. Bu etkinin, ilacın sitotoksik etkisi açısından önemli bir biyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Erişkinlerdeki klinik çalışmalar:

Klasik allojenik ve/veya olog hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi BuCy2 rejiminde siklofosfamidle kombine olarak uygulanan BUSİLVEX'in güvenlik ve etkinliği ile ilgili veriler, iki klinik çalışmadan elde edilmiştir (OMC-BUS-4 ve OMC-BUS-3).

Çoğu ileri evrede hematolojik hastalığı olan hastalarda, iki prospektif, tek kollu, açık, kontrolsüz Faz II çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalıklar şunlardır: ilk remisyondan sonraki ilk veya ikinci rölapsında, ilk remisyonda (yüksek riskli) veya indüksiyon yetersizliği olan akut lösemi; kronik veya ileri evrede kronik miyelojenik lösemi; primer refrakter veya dirençli tekrarlamış Hodgkin hastalığı veya non-Hodgkin lenfoma ve miyelodisplastik sendrom.

Hastalara, önce toplam 16 doz olacak şekilde her 6 saatte bir 0.8 mg/kg busulfan infüzyonu, ardından iki gün süreyle günde bir kez 60 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid uygulanmıştır (BuCy2 rejimi).

Bu çalışmalarda birincil etkinlik parametreleri, miyeloablasyon, engraftment, relaps ve sağkalımdır.

Her iki çalışmada da, bütün hastalara 16/16 doz rejimi uygulanmıştır ve advers etkiler nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmamıştır.

Bütün hastalarda derin mielosupresyon elde edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/l$ 'nin üzerine çıkmasına kadar geçen süre, allojenik hastalarda 13 gün (aralık 9-29 gün) (OMC-BUS 4), olog hastalarda 10 gündür (aralık 8-19 gün) (OMC-BUS 3). Değerlendirilebilen bütün hastalara nakil yapılmıştır. Primer veya sekonder graft rejeksiyonu olmamıştır. Nakil sonrası 100 günü aşan dönemde, allogenik hastalardaki genel mortalite ve relapsız mortalite, sırasıyla (8/61) %13 ve (6/61) %10'dur. Aynı dönemde olog hastalarda ölüm gözlenmemiştir.

Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalar:

Klasik allojenik ve/veya olog hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi BuCy4 rejiminde siklofosfamidle veya BuMel rejiminde melfalanla kombine olarak uygulanan BUSİLVEX'in güvenlilik ve etkinliği ile ilgili veriler, F60002 IN 101 G0 klinik çalışmasından elde edilmiştir.

Hastalara 4.2. bölümde yer alan doz uygulanmıştır.

Bütün hastalarda derin mielosupresyon elde edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/l$ 'nin üzerine çıkmasına kadar geçen süre, allojenik hastalarda 21 gün (aralık 12-47 gün), olog hastalarda 11 gündür (aralık 10-15 gün). Bütün çocuklara nakil yapılmıştır. Primer veya sekonder graft rejeksiyonu olmamıştır. Allojenik hastaların %93'ünde tam kimerizm gözlenmiştir. Nakil sonrası ilk 100 günde ve ardından nakil sonrası bir yıl içinde tedavi rejimine bağlı ölüm gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

BUSİLVEX'in farmakokinetik özellikleri araştırılmıştır. Bu kısımda yer alan metabolizma ve eliminasyon ile ilgili bilgiler, oral busulfan uygulaması bazındadır.

Erişkinlerdeki farmakokinetik

Emilim:

İntravenöz busulfanın farmakokinetik özellikleri, 124 değerlendirilebilir hastada, dört gün süreyle toplam 16 doz 2 saatlik intravenöz infüzyon uygulaması sonrasında incelenmiştir. Busulfanın intravenöz uygulaması sonrasında, hemen ve tam doz elde edilmiştir. 1 mg/kg dozunda oral ve 0.8 mg/kg dozunda intravenöz busulfan uygulanan erişkin hastalarda benzer plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. 102 hastada gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetiği analizinde, hastalar arasında (CV=%21) ve aynı hastada (CV=%12) busulfana maruz kalma değişkenliğinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Dağılım:

Nihai dağılım hacmi V_z 0.62 - 0.85 l/kg arasındadır. Beyin-omurilik sıvısındaki busulfan konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarına benzerdir ve bu konsantrasyonların antineoplastik aktivite için yetersiz olduğu düşünülmektedir. Plazma proteinlerine geri-dönüşümlü bağlanma oranı yaklaşık %7, başta albümine olmak üzere, geri-dönüşümsüz bağlanma oranı ise yaklaşık %32 olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Busulfan esas olarak glutatyonla konjüge olarak metabolize olur (kendiliğinden ve glutatyon-S-transferaz enzimi aracılığıyla). Glutatyon konjugatı daha sonra karaciğerde daha ileri bir oksidatif metabolizasyona uğrar. Etkinliğine veya toksisitesine katkıda bulunan, bilinen hiçbir metaboliti yoktur.

Eliminasyon:

Plazmadaki total klerensi 2.25 - 2.74 ml/dakika/kg arasında değişmektedir. Nihai yarılanma ömrü 2.8 - 3.9 saat arasında değişir.

Uygulanan dozun yaklaşık %30'u, 48 saat içinde, idrarla atılır; bunun %1'i değişmemiş busulfandır. Feçesle atılım ihmal edilebilir düzeydedir.

Farmakokinetik linearite:

1 mg/kg'a kadar dozlarda intravenöz busulfan uygulamasını takiben, busulfana maruz kalmada dozla orantılı artış gösterilmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

Busulfanla ilgili literatürde, EAA için terapötik pencerenin 900 - 1500 µMol.dakika arasında olduğu belirtilmektedir. İntravenöz busulfanla yapılan klinik çalışmalar sırasında, hastaların %90'ından fazlasının EAA'larının, üst EAA sınırı olan 1500 µMol.dakikanın altında ve en az %80'inin hedeflenen terapötik pencere sınırları içinde (900-1500 µMol.dakika) olduğu gösterilmiştir.

Özel popülasyonlar

Böbrek fonksiyon bozukluğunun intravenöz busulfanın dispozisyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Hepatik fonksiyon bozukluğunun intravenöz busulfanın dispozisyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bununla beraber, bu popülasyonda karaciğer toksisitesi riski artabilir.

60 yaş üzerindeki hastalardaki mevcut intravenöz busulfan verileri bazında, yaşın busulfan klirensine etkisi gösterilmemiştir.

Pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikler

< 6 ay-17 yaş arasındaki çocuklarda, klirenste 2.49 - 3.92 ml/dakika/kg arasında sürekli bir değişim gözlenmiştir. Nihai yarılanma ömrü 2.26 - 2.52 saat arasında değişmektedir.

Bölüm 4.2.'de önerilen dozaj, çocuğun yaşı ne olursa olsun, erişkinlerdeki EEA hedeflenerek benzer EEA'ya ulaşılmasını sağlar. Hastalar arası ve hastanın kendisindeki plazma seviyesindeki değişiklikler ayrı ayrı 20% ve 10%'un altındadır.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

Faz II çalışmalarda hastaların tamamında kemik iliği naklinin başarıyla gerçekleştirilmesi, hedeflenen EAA'nın uygunluğunu kanıtlamaktadır. VOD'nin ortaya çıkması, aşırı maruz kalmayla ilişkili bulunmamıştır. Otolog hastalarda stomatit ve EAA arasında, otolog ve allojenik hastaların analizinde, bilirubin artışı ve EAA arasında farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Busulfan mutajenik ve klastojeniktir. Busulfanın, *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* ve arpada mutajenik olduğu gösterilmiştir. Busulfan, *in vitro* (kemirgen ve insan hücrelerinde) ve *in vivo* (kemirgenlerde ve insanlarda) deneylerde kromozom anormalliklerine neden olmuştur. Oral busulfan olan hastaların hücrelerinde, çeşitli kromozom anormallikleri gözlenmiştir.

Busulfan, etki mekanizmaları temelinde potansiyel karsinojen olan bir madde sınıfında yer almaktadır. Busulfan, insanlardan elde edilen veriler bazında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, busulfana maruz kalma ve kanser arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Hayvanlardan elde edilen mevcut veriler, busulfanın

karsinogenik potansiyelini doğrulamaktadır. Farelere intravenöz busulfan uygulaması, timus ve yumurtalık tümörlerinin insidansında anlamlı artışa neden olmuştur.

Busulfan, sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda teratojendir. Neden olduğu malformasyon ve anomaliler arasında, anlamlı kas-iskelet sistemi değişiklikleri, kilo ve boy artışı sayılabilir. Gebe sıçanlara uygulanan busulfan, testis ve yumurtalıklarda üreme hücrelerinin olmamasına bağlı olarak erkek ve dişi yavrularda kısırlığa neden olmuştur. Busulfanın kemirgenlerde kısırlığa yol açtığı gösterilmiştir. Busulfan dişi sıçanlarda dişi üreme hücrelerini ortadan kaldırmış, erkek sıçanlar ve hasmterlarda kısırlığa yol açmıştır.

DMA'nın tekrarlanan dozları, karaciğer toksisitesi belirtilerine neden olmuştur; ilk belirti olarak ortaya çıkan serum klinik enzimlerindeki artışları, hepatositlerde histopatolojik değişiklikler izlemiştir. Daha yüksek dozlar hepatik nekroza ve karaciğer hasarına neden olabilir ve bu etkiler tek bir yüksek dozla ortaya çıkabilir.

DMA sıçanlarda teratojeniktir. DMA'nın organogenez sırasında uygulanan 400 mg/kg/gün dozları, anlamlı gelişimsel anomalilere yol açmıştır. Neden olduğu malformasyonlar arasında, ciddi kalp ve/veya dammar anomalileri de yer almaktadır: ortak *truncus arteriosus* ve *ductus arteriosus* yokluğu, ana pulmoner kök ve pulmoner arter koarktasyonu, kalpte intraventriküler defektler. Diğer sık görülen anomaliler, yarık damak, anazarka, vertebralar ve kaburgalarda iskelet anomalileridir. DMA erkek ve dişi kemirgenlerde üreme yeteneğini azaltır. Gebeliğin 4. gününde derialtına uygulanan tek bir 2.2 g/kg'lık doz, test edilen hamsterların %100'ünde gebeliği sonlandırmıştır. Sıçanlarda, dokuz gün süreyle uygulanan 450 mg/kg dozunda DMA, inaktif spermatogeneze neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dimetilasetamid.
Polietilen glikol 400

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, 6.6. Bölüm'de belirtilen tıbbi ürünler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

BUSİLVEX polikarbonat şırınga ile kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Flakon: 24 ay
Seyreltilmiş çözelti
%5 dekstroz veya 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür ile seyreltilerek hazırlanan çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi aşağıdaki gibidir:

- Seyreltme sonrası 20 °C ± 5 °C'de 8 saat (infüzyon süresi dahil)
- Seyreltme sonrası 2 °C-8 °C'de saklandığında 12 saat ve ardından 20 °C ± 5 °C'de 3 saat (infüzyon süresi dahil)

Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltme sonrasında hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığında, kullanıma hazır ürünün kullanım öncesi saklama süreleri ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltmenin kontrollü ve valide aseptik koşullarda yapılmış olması kaydıyla, yukarıda belirtilen şartlardan daha uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).
Seyreltilmiş çözeltiyi dondurmayınız.
Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için 6.3. bölüm'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütül lastik tıpalı, mor renkte flip-off alüminyum başlıklı, tip I saydam cam flakon içinde, 10 ml infüzyon için konsantre çözelti.

Bir kutuda 1 flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

BUSİLVEX'in hazırlanması

Antineoplastik ilaçların hazırlanması ve atılması ile ilgili kurallar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bütün aktarma işlemleri aseptik tekniklere tam olarak uyularak gerçekleştirilmeli, tercihen dikey laminar hava akımlı güvenlik kabini kullanılmalıdır.

Diğer sitotoksik bileşiklerde olduğu gibi, BUSİLVEX çözeltisinin muamelesi ve hazırlığı sırasında dikkatli olunmalıdır:

- Eldiven ve koruyucu giysi kullanılması önerilir.
- BUSİLVEX'in veya seyreltilmiş BUSİLVEX'in deri veya mukozalarla temas etmesi halinde, temas bölgesi hemen bol su ile yıkanmalıdır.

Seyreltilecek BUSİLVEX miktarının ve seyreltici miktarının hesaplanması

BUSİLVEX kullanılmadan önce, 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Seyreltici miktarı BUSİLVEX hacminin 10 katı olmalı ve nihai busulfan konsantrasyonunun yaklaşık 0.5 mg/ml olması sağlanmalıdır. Örneğin:

Y kg ağırlığındaki bir hastaya uygulanacak Busilvex ve seyreltici miktarı şöyle hesaplanmalıdır:

- BUSİLVEX miktarı:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml BUSİLVEX seyreltilmesi gerekir}$$

Y: hastanın kg olarak ağırlığı
D: BUSİLVEX dozu (bkz. 4.2)

- Seyreltici miktarı:

$$(A \text{ ml BUSİLVEX}) \times (10) = B \text{ ml seyreltici}$$

Nihai infüzyon çözeltisini hazırlamak için (A) ml BUSİLVEX, (B) ml seyreltici (9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür çözeltisi ya da %5 dekstroz çözeltisi) ile karıştırılmalıdır

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması

- BUSİLVEX, deneyimli bir sağlık personeli tarafından, steril aktarma teknikleri kullanılarak hazırlanmalıdır. Polikarbonat olmayan bir enjektöre iğne takıldıktan sonra:
 - Hesaplanan miktarda BUSİLVEX flakondan çekilir.
 - Enjektör içeriği, seçilen seyrelticiyi önceden hesaplanan miktarda içeren intravenöz torbaya (veya enjektöre) aktarılır. Her zaman BUSİLVEX seyreltici üzerine eklenmelidir; seyreltici BUSİLVEX üzerine eklenmemelidir. BUSİLVEX, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz içermeyen bir intravenöz torbaya aktarılmamalıdır.
- Seyreltilen çözelti, alt üst edilerek birkaç kez karıştırılmalıdır.

Seyreltme sonrasında, 1 ml infüzyon çözeltisi 0.5 mg busulfan içerir.

Seyreltilen BUSİLVEX, şeffaf, kokusuz bir çözeltidir.

Kullanım Talimatları

Her infüzyondan önce ve sonra, kateter hattı yaklaşık 5 ml % 0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanır.

BUSİLVEX'in hızlı infüzyonu test edilmediğinden ve önerilmediğinden, kalan tıbbi ürün kateter hattına hızla boşaltılmamalıdır.

Reçete edilen BUSİLVEX dozunun tamamı iki saat içinde uygulanmalıdır.

Küçük miktarlar, 2 saat içinde elektrikli enjektör kullanılarak uygulanabilir. Bu durumda, BUSİLVEX infüzyonuna başlamadan önce tıbbi ürünle kullanıma hazırlanmış, küçük damla odalı (0.3-0.6 ml) infüzyon setleri kullanılmalı, daha sonra set %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanmalıdır.

BUSİLVEX diğer intravenöz çözeltilerle aynı anda uygulanmamalıdır.

BUSİLVEX polikarbonat şırınga ile kullanılmamalıdır.

Tek kullanım içindir. Yalnızca partikül içermeyen, şeffaf çözeltiler kullanılmalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler, sitotoksik tıbbi ürünler için geçerli olan ulusal mevzuat doğrultusunda imha edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PIERRE FABRE İLAÇ A.Ş
Abbasağa Mah.Keşşaf Sok. Şatıroğlu İşhanı
No:4 D:10 34353 Beşiktaş İSTANBUL
Tel: 0 212 327 63 11
Faks: 0 212 327 38 70

8. RUHSAT NUMARASI

127/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:30.03.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ