

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Busulfan Zentiva, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu zawiera 6 mg busulfanu (60 mg w 10 ml).

Po rozcieńczeniu: 1 ml roztworu zawiera 0,5 mg busulfanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Busulfan Zentiva przed podaniem cyklofosfamidu (BuCy2) jest wskazany do leczenia kondycjonującego (reżim ablacyjny) przed klasycznym przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) u dorosłych pacjentów, jeśli to skojarzenie uzna się za najlepszą dostępną opcję terapeutyczną.
- Busulfan Zentiva po podaniu fludarabiny (FB) jest wskazany do leczenia kondycjonującego (reżim ablacyjny) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HPCT) u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (ang. reduced-intensity conditioning, RIC).
- Busulfan Zentiva z następową terapią cyklofosfamidem (BuCy4) lub melfalanem (BuMel) jest przeznaczony do leczenia utrwalającego przed tradycyjnym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku (HPCT) u dzieci i młodzieży.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie produktu leczniczego Busulfan Zentiva powinno się odbywać pod nadzorem lekarza, posiadającego doświadczenie w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Busulfan Zentiva jest podawany przed przeprowadzeniem zabiegu przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HPCT).

Dawkowanie

Busulfan Zentiva w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Dorośli:

Zalecana dawka i schemat podawania produktu leczniczego Busulfan Zentiva:

- w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w 2-godzinnej infuzji co 6 godzin przez 4 kolejne dni, co oznacza podanie łącznie 16 dawek, a następnie podanie cyklofosfamidu w dawce 60 mg/kg mc. na dobę przez 2 dni z zalecaną przerwą pomiędzy podaniem cyklofosfamidu a 16-tą dawką produktu leczniczego Busulfan Zentiva wynoszącą przynajmniej 24 godziny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (0-17 lat):

Zalecane dawki produktu Busulfan Zentiva:

Rzeczywista masa ciała (kg)	Busulfan Zentiva – dawka w mg/kg mc.
< 9	1,0
9 do < 16	1,2
16 do 23	1,1
> 23 do 34	0,95
> 34	0,8

Następnie podaje się:

- cyklofosfamid w 4 cyklach w dawce 50 mg/kg mc. (BuCy4) lub
- melfalan w pojedynczej dawce 140 mg/m² pc. (BuMel), którego nie należy podawać przed upływem przynajmniej 24 godzin od podania 16-tej dawki produktu Busulfan Zentiva (patrz punkt 4.5).

Busulfan Zentiva podaje się w infuzji trwającej 2 godziny co 6 godzin przez 4 kolejne dni do całkowitej liczby 16 dawek przed podaniem cyklofosfamidu lub melfalanu i tradycyjnym przeszczepem komórek macierzystych (HPCT).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjentów w wieku powyżej 50 lat (n=23) skutecznie leczono busulfanem bez zmiany schematu dawkowania. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat, dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania busulfanu. U pacjentów w podeszłym wieku, podobnie jak u pacjentów dorosłych (< 50 lat), stosuje się takie same dawki (patrz punkt 5.2).

Busulfan Zentiva w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli:

Zalecana dawka i schemat podawania:

- Fludarabina jest podawana raz na dobę w godzinnej infuzji w dawce 30 mg/m² pc. przez 5 kolejnych dni lub w dawce 40 mg/m² pc. przez 4 kolejne dni.
- Busulfan Zentiva jest podawany raz na dobę w dawce 3,2 mg/kg mc. w 3-godzinnej infuzji bezpośrednio po podaniu fludarabiny, w trakcie 2 lub 3 kolejnych dni.

Dzieci i młodzież (0-17 lat):

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania fludarabiny u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na podawanie schematu zawierającego FB pacjentom w podeszłym wieku. Jednak w publikacjach dotyczących schematów kondycjonujących obejmujących FB opisano ponad 500 pacjentów w wieku ≥ 55 lat. Uzyskano u nich wyniki oceny skuteczności podobne do obserwowanych u młodszych pacjentów. Nie stwierdzono konieczności modyfikacji dawkowania.

Pacjenci otyli

Dorośli:

U pacjentów otyłych należy rozważyć dawkowanie w oparciu o skorygowany wskaźnik należnej masy ciała (ang. adjusted ideal body weight, AIBW).

Wskaźnik należnej masy ciała (ang. ideal body weight, IBW) oblicza się w następujący sposób:

IBW dla mężczyzn (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{wzrost w cm} - 152)$

IBW dla kobiet (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{wzrost w cm} - 152)$

Skorygowany wskaźnik należnej masy ciała (AIBW) oblicza się w następujący sposób:

AIBW = IBW + $0,25 \times (\text{rzeczywista masa ciała} - \text{IBW})$

Dzieci i młodzież:

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u otyłych pacjentów z tej grupy o wskaźniku masy ciała: Masa (kg)/(m² pc.) > 30kg/m² pc. do uzyskania większej ilości danych na ten temat.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie prowadzono badań u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak biorąc pod uwagę fakt, że busulfan w umiarkowanym stopniu jest wydalany z moczem, nie zaleca się modyfikacji dawkowania u tych pacjentów.

Zaleca się jednak ostrożność podczas stosowania (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Badania busulfanu nie były prowadzone u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się ostrożność (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego:

Busulfan Zentiva przed podaniem należy rozcieńczyć. Końcowe stężenie busulfanu powinno wynosić około 0,5 mg/ml. Busulfan Zentiva należy podawać w infuzji dożylniej przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produktu Busulfan Zentiva nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), ani we wstrzyknięciu do żył obwodowych.

Każdy pacjent powinien otrzymać premedykację lekiem przeciwdrgawkowym w celu zapobiegania drgawkom, jakie opisywano po zastosowaniu dużych dawek busulfanu.

Leki przeciwdrgawkowe należy podawać 12 godzin przed i do 24 godzin po ostatniej dawce produktu Busulfan Zentiva.

Wszyscy dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież objęci badaniem otrzymywali fenytoinę lub benzodiazepiny, jako leczenie zapobiegające występowaniu drgawek (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przed pierwszą dawką produktu Busulfan Zentiva należy podać leki przeciwwymiotne i kontynuować to leczenie według stałego schematu zgodnego z lokalnymi wytycznymi przez cały okres terapii.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Następstwem leczenia produktem Busulfan Zentiva w zalecanej dawce i schemacie jest całkowite zahamowanie czynności szpiku kostnego, występujące u wszystkich pacjentów. Może występować ciężka granulocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość lub jakiegokolwiek skojarzenie tych stanów. Podczas leczenia i do momentu wyzdrowienia należy często wykonywać pełną morfologię z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek krwi.

Profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwwzakaźnych (przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych i przeciwvirusowych) należy rozważyć w zapobieganiu i leczeniu zakażeń w okresie neutropenii. W zależności od wskazań lekarskich, można stosować preparaty płytek krwi i krwinek czerwonych oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

U dorosłych pacjentów, całkowita liczba neutrofilów średnio po 4 dniach po przeszczepieniu wynosiła $< 0,5 \times 10^9/l$ u 100% chorych i wracała do normy średnio po 10 i 13 dniach, odpowiednio po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu (średni okres neutropenii wynosił odpowiednio 6 i 9 dni). Trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ lub wymagająca przetoczenia płytek krwi) występowała średnio po 5-6 dniach u 98% pacjentów. Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 8,0$ g/dl) występowała u 69% pacjentów.

U dzieci i młodzieży, bezwzględna liczba neutrofilów średnio po 3 dniach po przeszczepieniu wynosiła $< 0,5 \times 10^9/l$ u 100% pacjentów i wracała do normy średnio po 5 i 18,5 dniach odpowiednio po autogenicznym i allogenicznym przeszczepie. U dzieci, trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ lub wymagająca transfuzji płytek) występowała u 100% pacjentów. Niedokrwistość (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) występowała u 100% pacjentów.

U dzieci o masie ciała < 9 kg monitorowanie terapeutycznego stężenia produktu leczniczego może być uzasadnione w indywidualnych przypadkach, szczególnie u bardzo małych dzieci i noworodków (patrz punkt 5.2).

Komórki anemii Fanconiego wykazują nadwrażliwość na preparaty powodujące połączenia krzyżowe. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu busulfanu w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem komórek szpiku kostnego u dzieci z anemią Fanconiego jest dotąd niewielkie. Dlatego Busulfan Zentiva powinien być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie busulfanu nie było badane u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ponieważ busulfan jest metabolizowany głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podając Busulfan Zentiva pacjentom z istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie w przypadkach ciężkiej niewydolności wątroby. W celu wczesnego rozpoznania działania hepatotoksycznego, należy regularnie oznaczać aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny w okresie 28 dni po przeszczepieniu.

Choroba żylna-okluzyjna wątroby jest głównym powikłaniem, jakie może wystąpić podczas leczenia busulfanem. Pacjenci, którzy byli wcześniej poddani radioterapii, przynajmniej trzem lub więcej cyklom chemioterapii lub zabiegowi przeszczepienia komórek macierzystych, stanowią grupy podwyższonego ryzyka (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność, jeżeli przed (poniżej 72 godzin) lub w czasie leczenia produktem Busulfan Zentiva podawano paracetamol ze względu na możliwe spowolnienie metabolizmu busulfanu (patrz punkt 4.5).

W badaniach klinicznych nie potwierdzono występowania tamponady serca lub innych specyficznych działań kardi toksycznych związanych z busulfanem. Należy jednak regularnie monitorować czynność serca u pacjentów otrzymujących Busulfan Zentiva (patrz punkt 4.8).

W badaniach z zastosowaniem busulfanu wystąpił jeden przypadek zgonu spowodowany zespołem ostrej niewydolności oddechowej z występującą następnie niewydolnością oddechową związaną ze śródmiąższowym zwłóknieniem płuc, aczkolwiek etiologia tego zespołu nie została wyjaśniona. Ponadto busulfan może powodować działania toksyczne w stosunku do układu oddechowego, które mogą sumować się z działaniami innych środków cytotoxycznych. Dlatego należy zwrócić uwagę na wszelkie objawy ze strony układu oddechowego u pacjentów poddanych wcześniej radioterapii śródpiersia lub płuca (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem Busulfan Zentiva należy rozważyć okresową kontrolę czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia dużymi dawkami busulfanu opisywano występowanie drgawek. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania zalecanych dawek produktu Busulfan Zentiva pacjentom z drgawkami w wywiadzie. Należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwdrgawkową. U dorosłych i u dzieci wszystkie dane z badań dotyczące takiej profilaktyki podczas leczenia busulfanem odnoszą się do fenytoiny lub benzodiazepin. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych na farmakokinetykę busulfanu badano w badaniu II fazy (patrz punkt 4.5).

Pacjentów należy informować o zwiększonym ryzyku wystąpienia wtórnej choroby nowotworowej. Na podstawie wyników badań u ludzi busulfan został sklasyfikowany przez Międzynarodową Agencję do Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer, IARC) jako ludzki karcynogen. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) potwierdziła związek przyczynowy pomiędzy ekspozycją na busulfan, a rakiem. U chorych na białaczkę, leczonych busulfanem, występowało wiele różnych zaburzeń cytologicznych, a u niektórych rozwijał się rak. Uważa się, że busulfan ma działanie białaczkogenne.

Płodność

Busulfan może upośledzać płodność. Dlatego mężczyznom leczonym produktem Busulfan Zentiva zaleca się, aby nie planowali ojcostwa w czasie leczenia oraz do 6 miesięcy po leczeniu oraz aby rozważyli możliwość kriokonserwacji nasienia przed leczeniem ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia produktem Busulfan Zentiva. Zahamowanie czynności jajników, brak miesiączki oraz objawy przekwitania często obserwuje się u pacjentek przed menopauzą. Podawanie busulfanu dziewczynkom przed okresem pokwitania hamowało dojrzewanie ze względu na niewydolność jajników.

U mężczyzn opisywano impotencję, bezpłodność, brak plemników w nasieniu oraz zanik jąder. Rozpuszczalnik dimetyloacetamid (DMA) również może upośledzać płodność. DMA obniża płodność u samców i samic gryzoni (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Zgłoszono przypadki mikroangiopatii zakrzepowej po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT), w tym przypadki śmiertelne, w schematach leczenia dużymi dawkami, w których busulfan podawano w połączeniu z innym leczeniem kondycjonującym.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przy jednoczesnym stosowaniu busulfanu i deferyazyroksu obserwowano wzrost ekspozycji na busulfan. Nie wyjaśniono w pełni mechanizmu odpowiadającego za tę interakcję. Zaleca się regularne monitorowanie stężeń busulfanu w osoczu oraz, w razie konieczności, skorygowanie dawki busulfanu u pacjentów leczonych obecnie lub ostatnio deferyazyrokssem.

Nie przeprowadzono żadnego kierunkowego badania klinicznego w celu oceny interakcji między dożylnym podaniem busulfanu, a itrakonazolem lub metronidazolem.

Z opublikowanych wyników badań u dorosłych wynika, że podawanie itrakonazolu pacjentom otrzymującym duże dawki busulfanu może powodować obniżenie klirensu busulfanu. Dodatkowo opublikowano opisy przypadków zwiększonego stężenia busulfanu w osoczu po podaniu metronidazolu. Pacjenci leczeni jednocześnie busulfanem i itrakonazolem lub metronidazolem powinni być dokładnie obserwowani w celu wykrycia objawów toksyczności busulfanu.

Nie obserwowano żadnych interakcji, podczas stosowania busulfanu z flukonazolem (lek przeciwgrzybiczy).

Publikowane wyniki badań u dorosłych pacjentów sugerują, że ketobemidon (analgetyk) może powodować zwiększenie stężenia busulfanu w surowicy. Dlatego w przypadku skojarzonego leczenia obydwoma związkami należy zachować szczególną ostrożność.

Oдноśnie zastosowania leczenia schematem BuCy2 u dorosłych donoszono, że odstęp pomiędzy ostatnią doustną dawką busulfanu a pierwszą dawką cyklofosfamidu może wpływać na występowanie objawów toksyczności. Obserwowano zmniejszoną częstość występowania choroby żylna-okluzyjnej wątroby (ang. hepatic veno-occlusive disease, HVOD) i innych reakcji toksycznych związanych z tym schematem leczenia u pacjentów, u których odstęp pomiędzy ostatnią doustną dawką busulfanu a pierwszą dawką cyklofosfamidu był dłuższy niż 24 godziny.

Nie istnieje wspólny szlak metaboliczny busulfanu i fludarabiny.

W opublikowanych badaniach nie opisywano interakcji lekowych między podawanym dożylnie busulfanem a fludarabiną u dorosłych leczonych wg schematu z FB.

U dzieci i młodzieży stosując schemat leczenia BuMel stwierdzono, że podawanie melfalanu przed upływem 24 godzin od ostatniej doustnej dawki busulfanu może wpływać na wystąpienie toksyczności.

Paracetamol powoduje zmniejszenie stężenia glutationu we krwi i tkankach, a więc może także prowadzić do obniżenia klirensu busulfanu, jeśli zastosowany jest w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4).

Fenytoinę lub benzodiazepiny podawano pacjentom w celu zapobiegania drgawkom w badaniach klinicznych z zastosowaniem busulfanu dożylnie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne podawanie fenytoiny i dużych dawek busulfanu doustnie powodowało zwiększenie klirensu busulfanu w wyniku indukcji S-transferazy glutationowej. Tej interakcji nie stwierdzono w przypadku stosowania benzodiazepin, tj. diazepamu, klonazepamu i lorazepamu, w zapobieganiu drgawkom w leczeniu skojarzonym z busulfanem w dużych dawkach.

Nie ma dowodu na pobudzający wpływ fenytoiny w danych dla busulfanu. Przeprowadzono badanie II fazy, aby ocenić wpływ profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego na farmakokinetykę busulfanu podawanego dożylnie. W badaniu tym, 24 dorosłych pacjentów otrzymało klonazepam (0,025-0,03 mg/kg mc. na dobę w ciągłej infuzji dożylniej) jako leczenie przeciwdrgawkowe. Dane farmakokinetyczne tych pacjentów porównano z danymi z wywiadu zebranymi u pacjentów, którym podano fenytoinę. Analiza danych metodą farmakokinetyki populacji nie wykazała różnic w klirensie busulfanu podanym dożylnie między zastosowaniem fenytoiny i klonazepamu, dlatego bez względu na rodzaj zastosowanego profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego otrzymano podobne stężenia busulfanu w osoczu.

Nie obserwowano interakcji w przypadku w lekami przeciwwymiotnymi 5-HT₃, jak ondansetron i granisetron.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

HPCT jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży; dlatego stosowanie produktu Busulfan Zentiva jest przeciwwskazane w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (obumieranie zarodków i płodów oraz ich wady rozwojowe) (patrz punkt 5.3).

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania zarówno busulfanu, jak i DMA u kobiet w ciąży. Opisano kilka przypadków wad wrodzonych po doustnym stosowaniu małych dawek busulfanu, jednak związek ze stosowaniem substancji czynnej nie został potwierdzony; stwierdzono także, że ekspozycja w trzecim trymestrze ciąży może być związana z zaburzeniami wzrostu wewnątrzmacicznego płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i do 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy busulfan i DMA są wydzielane z ludzkim mlekiem. Biorąc pod uwagę potencjalne działanie rakotwórcze busulfanu, potwierdzone w badaniach u ludzi i zwierząt, karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia produktem leczniczym Busulfan Zentiva.

Płodność

Busulfan i DMA mogą zmniejszać płodność mężczyzn i kobiet. Z tego powodu zaleca się leczonym mężczyznom zastosowanie środków uniemożliwiających zapłodnienie w czasie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu, a także rozważyć możliwość kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia na wypadek wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności (patrz punkt 4.4).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Busulfan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Dorośli:

Dane na temat działań niepożądanych pochodzą z dwóch badań klinicznych (n=103) z zastosowaniem busulfanu.

Ciężką toksyczność dotyczącą układu krwionośnego, wątroby i układu oddechowego uznano za oczekiwane następstwo schematu kondycjonującego (ablacyjnego) i procesu przeszczepienia. Obejmuje ona zakażenie i chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. Graft-versus host disease, GVHD), które, chociaż nie bezpośrednio związane, stanowiły najważniejsze przyczyny chorobowości i śmiertelności, szczególnie po allogenicznym HPCT.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i układu immunologicznego stanowią pożądane efekty terapeutyczne leczenia kondycjonującego. Dlatego u wszystkich chorych obserwowano znaczną cytopenię: leukopenia u 96%, trombocytopenia u 94% i niedokrwistość u 88%. Średni czas do wystąpienia neutropenii wynosił 4 dni, zarówno w autologicznych, jak i allogenicznych przeszczepieniach. Średni czas trwania neutropenii wynosił 6 dni i 9 dni odpowiednio dla przeszczepień autologicznych i allogenicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (a-GVHD) oceniano w badaniu OMC-BUS-4 (przeszczepy allogeniczne)(n=61). U 11 pacjentów (18%) stwierdzono a-GVHD. Częstość występowania a-GVHD w stopniu I-II wynosiła 13% (8/61), natomiast w stopniu III-IV 5% (3/61). U 3 pacjentów przebieg ostrej GVHD został uznany za ciężki. Przewlekłą GVHD (c-GVHD) raportowano, jeżeli miała ciężki przebieg lub była przyczyną zgonu; przyczyną zgonu była w 3 przypadkach.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

U 39% chorych (40/103) stwierdzono jeden lub więcej epizodów choroby zakaźnej, z czego 83% (33/40) sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane. Zapalenie płuc doprowadziło do zgonu w 1% (1/103), a u 3% zostało uznane za zagrażające życiu. Inne zakażenia uznano za ciężkie u 3% pacjentów. Gorączka wystąpiła u 87% pacjentów, w tym 84% sklasyfikowano jako przypadki łagodne/umiarkowane, a 3% jako ciężkie. U 47% pacjentów opisano dreszcze, które były łagodne/umiarkowane u 46% i ciężkie u 1%.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

15% ciężkich działań niepożądanych obejmowało reakcje hepatotoksyczne. HVOD uznaje się za potencjalne powikłanie leczenia kondycjonującego po przeszczepieniu. HVOD stwierdzono u 6 z 103 pacjentów (6%). HVOD występował u: 8,2% (5/61) chorych po przeszczepieniach allogenicznych (przebieg śmiertelny u 2 pacjentów) oraz u 2,5% (1/42) pacjentów po przeszczepieniach autologicznych. Obserwowano także zwiększenie stężenia bilirubiny (n=3) i AspAT (n=1). Dwóch z opisanych 4 pacjentów z objawami hepatotoksyczności, należało do grupy pacjentów z rozpoznaniem HVOD.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

W badaniach z zastosowaniem busulfanu, u jednego pacjenta opisano zespół ostrej niewydolności oddechowej z następową niewydolnością oddechową (prowadzącą do zgonu) w przebiegu śródmiąższowego zwłóknienia płuc.

Dzieci i młodzież:

Informacje o działaniach niepożądanych otrzymano z pediatrycznego badania klinicznego (n=55). Ciężkie reakcje toksyczne, obejmujące wątrobę i układ oddechowy, uznano za oczekiwane następstwa leczenia utrwalającego i zabiegu przeszczepienia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość występowania ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (a-GVHD) oceniano u pacjentów po przeszczepach allogenicznych (n=28). U 14 pacjentów (50%) wystąpiła a-GVHD. Częstość występowania a-GVHD w stopniu I-II wynosiła 46,4% (13/28), natomiast w stopniu III-IV 3,6% (1/28). Przewlekłą GVHD zaobserwowano jedynie w przypadku, gdy była przyczyną zgonu: jeden z pacjentów zmarł po 13 miesiącach od przeszczepienia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Choroby zakaźne (udokumentowana i nieudokumentowana gorączka z neutropenią) występowały u 89% pacjentów (49/55). Łagodną/umiarkowaną gorączkę zanotowano u 76% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Podwyższone stężenie aminotransferaz 3. stopnia zanotowano u 24% pacjentów.

Chorobę żylną-okluzyjną (ang. Veno Occlusive Disease, VOD) obserwowano odpowiednio po 15% (4/27) i 7% (2/28) przeszczepień autologicznych i allogenicznych. VOD nie prowadziła do zgonów ani nie miała ciężkiego przebiegu i ustępowała we wszystkich przypadkach.

Busulfan w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli:

Przeprowadzono ocenę profilu bezpieczeństwa busulfanu w skojarzeniu z FB na podstawie przeglądu działań niepożądanych zgłoszonych w ramach opublikowanych danych z badań klinicznych z zastosowaniem schematu RIC. W ramach tych badań łącznie 1574 pacjentów otrzymało FB według schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (ang. reduced-intensity conditioning, RIC) przed przeszczepieniem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Supresja szpiku kostnego i immunosupresja były pożądanymi skutkami terapeutycznymi tego schematu kondycjonującego, w związku z czym nie uznawano ich za działania niepożądane.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Występowanie epizodów zakaźnych lub reaktywacji oportunistycznych czynników zakaźnych wynika przede wszystkim ze stanu odporności pacjenta poddawanego leczeniu wg schematu kondycjonującego.

Wśród zakażeń, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (CMV) [zakres: 30,7% – 80,0%], reaktywacja zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) [zakres: 2,3% – 61%], zakażenia bakteryjne [zakres: 32,0% – 38,9%] i zakażenia wirusowe [zakres: 1,3% – 17,2%].

Zaburzenia żołądka i jelit:

Największa częstość występowania nudności i wymiotów wynosiła 59,1%, a największa częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wynosiła 11%.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Sugerowano, że schematy kondycjonujące uwzględniające fludarabinę wiążą się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń oportunistycznych po zabiegu przeszczepienia ze względu na działanie immunosupresyjne tego leku. Późne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego występujące 2 tygodnie po zabiegu przeszczepienia może wiązać się z zakażeniem wirusowym/reaktywacją zakażenia wirusowego. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, w tym te na podłożu zakażenia wirusowego, obserwowano z częstością występowania od 16% do 18,1%.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Chorobę żylno-okluzyjną obserwowano z częstością występowania od 3,9% do 15,4%.

Oceniano również umieralność związaną z leczeniem/umieralność niezwiązaną z nawrotem choroby (ang. treatment-related mortality/non-relapse mortality, TRM/NRM) do dnia +100 po zabiegu przeszczepienia, na podstawie przeglądu opublikowanych danych z badań klinicznych. Uznano, że są to zgony, które można przypisać wtórnym działaniom niepożądanym po HPCT i które nie mają związku z nawrotem/progresją podstawowych nowotworów złośliwych krwi.

Najczęstszymi przyczynami zgłoszonych TRM/NRM były: zakażenia, GVHD, choroby płuc i niewydolność narządowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane pochodzące z obserwacyjnego badania po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w tabelach z częstością określoną jako „częstość nieznana”.

Busulfan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Działania niepożądane u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach, podano poniżej, sklasyfikowane według układów narządowych i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa Zapalenie gardła			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Trombocytopenia Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość Pancytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna			
Zaburzenia endokrynologiczne				Hipogonadyzm **
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia Hiperglikemia Hipokalcemia Hipokaliemia Hipomagnezemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Lęk Depresja Bezsensowność	Splątanie	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy		Drgawki Encefalopatia Krwotok mózgowy	
Zaburzenia oka				Zaćma Ścieńczenie rogówki Zaburzenia soczewek ***
Zaburzenia serca	Tachykardia	Zaburzenia rytmu Migotanie przedsionków Kardiomegalia Wysiłek osierdziowy Zapalenie osierdzia	Skurcze dodatkowe komorowe Bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Zakrzepica Rozszerzenie naczyń		Zakrzepica tętnicy udowej Zespół nieszczelności naczyń włosowatych	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwawienie z nosa Kaszel Czkawka	Hiperwentylacja Niewydolność oddechowa Krwotoki pęcherzykowe Asthma Niedodma Wysięk opłucnowy	Hipoksja	Śródmiąższowe choroby płuc **
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Biegunka Ból brzucha Nudności Wymioty Niestrawność Wodobrzusze Zaparcie Dyskomfort w okolicy odbytu	Krwawe wymioty Niedrożność Zapalenie przełyku	Krwotok z przewodu pokarmowego	Hipoplazja szkliwa**
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatomegalia Żółtaczka	Choroba żylna-okluzyjna wątroby *		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Łuszczenie skóry Rumień Zaburzenia pigmentacji		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe Ból pleców Bóle stawowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria Oliguria	Krwiomocz Umiarkowana niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Przedwczesna menopauza Niewydolność jajników **
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie Dreszcze Gorączka Ból w klatce piersiowej Obrzęk Obrzęk uogólniony Ból Ból lub zapalenie w miejscu wstrzyknięcia Zapalenie błon śluzowych			

Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Zwiększenie masy ciała Nieprawidłowe odgłosy oddechow Zwiększenie stężenia kreatyniny	Zwiększenie azotu mocznikowego we krwi Zmniejszenie frakcji wyrzutowej		
-----------------------	--	---	--	--

* choroba żylna-okluzyjna wątroby występuje częściej u dzieci i młodzieży.

** raportowano po wprowadzeniu do obrotu busulfanu dożylnego

*** raportowano po wprowadzeniu do obrotu busulfanu stosowanego doustnie

Busulfan w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Częstość występowania każdego z działań niepożądanych przedstawionych w poniższej tabeli została zdefiniowana na podstawie największej częstości obserwowanej w opublikowanych badaniach klinicznych oceniających schemat RIC, w których jasno zidentyfikowano populację leczoną FB, niezależnie od schematu podawania busulfanu i punktów końcowych. Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w więcej niż pojedynczym przypadku, zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i według częstości występowania.

Układ narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie wirusowe Reaktywacja zakażenia CMV Reaktywacja zakażenia EBV Zakażenie bakteryjne	Inwazyjne zakażenie grzybicze Zakażenie płuc	Ropień mózgu Zapalenie tkanki podskórnej Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hipoalbuminemia Zaburzenia gospodarki elektrolitowej Hiperglikemia		Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			Pobudzenie Stan splątania Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy Zaburzenia układu nerwowego [niesklasyfikowane gdzie indziej]	Krwotok mózgowy Encefalopatia
Zaburzenia serca			Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwotok płucny	Niewydolność Oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Biegunka Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		Krwotok z przewodu pokarmowego Hipoplazja szkliwa*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba żyłno-okluzyjna wątroby		Żółtaczką Choroby wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego**	Choroba nerek	Skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych		Oslabienie Obrzęk Ból
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności fosfataz zasadowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie masy ciała

* raportowano po wprowadzeniu leku do obrotu

** w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego na podłożu zakażenia wirusowego

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Głównym objawem toksyczności jest znacznego stopnia ablacja szpiku kostnego i pancytopenia; przedawkowanie może również powodować zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, płuc i przewodu pokarmowego.

Nie jest znane antidotum dla busulfanu inne niż przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przy braku HPCT zalecana dawka busulfanu prowadziła do przedawkowania busulfanu. Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować odpowiednio intensywne leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań lekarskich.

W dwóch doniesieniach stwierdzono, że busulfan poddaje się dializie, tak więc zastosowanie tej metody należy rozważyć w przypadku przedawkowania. Ponieważ busulfan jest metabolizowany poprzez sprzężanie z glutationem, można rozważyć podawanie glutationu.

Należy pamiętać, że przedawkowanie busulfanu prowadzi także do zwiększenia ekspozycji na DMA. U ludzi podstawowe powikłania po tym środku obejmują hepatotoksyczność i działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zmiany w obrębie OUN występują przed innymi cięższymi działaniami niepożądanymi. Nie jest znane specyficzne antidotum dla DMA. W przypadku przedawkowania, leczenie obejmuje ogólne środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Sulfoniany alkilu, kod ATC: L01AB01.

Mechanizm działania

Busulfan jest silnym produktem leczniczym cytotoksycznym oraz dwufunkcyjnym czynnikiem alkilującym. W środowisku wodnym, uwalnianie grup metanosulfonianowych prowadzi do powstania jonów karbonionowych (karbokationów), które mogą powodować alkilację DNA, chociaż uważa się, że na tym polega istotny mechanizm biologiczny efektu cytotoksycznego tego produktu leczniczego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Busulfan w skojarzeniu z cyklofosfamidem

Dorośli:

Dokumentacja bezpieczeństwa stosowania i skuteczności busulfanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem w schemacie BuCy2 przed przeprowadzeniem klasycznego allogenicznego i (lub) autologicznego HPCT pochodzi z dwóch badań klinicznych (OMC-BUS-4 i OMC-BUS-3).

Dwa prospektywne, jednoramienne, otwarte, niekontrolowane badania II fazy przeprowadzono w grupie pacjentów z chorobą hematologiczną, większość z nich była w stadium choroby zaawansowanej.

Badaniem objęto pacjentów z ostrą białaczką po pierwszej remisji, podczas pierwszego lub kolejnego nawrotu, w okresie pierwszej remisji (wysokie ryzyko) oraz po nieudanej indukcji; przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub zaawansowanej; pierwotną oporną na leczenie lub nawrotową oporną na leczenie chorobę Hodgkina oraz chłoniaka nieziarniczego, a także zespół mielodysplastyczny.

Pacjenci otrzymali busulfan w dawce 0,8 mg/kg mc. w co 6 godzin – razem 16 dawek, a następnie cyklofosfamid w dawce 60 mg/kg mc. raz na dobę przez dwa dni (schemat BuCy2).

Pierwotnymi parametrami skuteczności w tych badaniach były: ablacja szpiku kostnego, przyjęcie przeszczepu, nawrót i przeżycie.

W obu badaniach wszyscy pacjenci otrzymali busulfan według schematu 16/16 dawek. Żadnych pacjentów nie wykluczono z próby z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem busulfanu.

U wszystkich pacjentów obserwowano całkowite zahamowanie czynności szpiku kostnego. Czas do zwiększenia bezwzględnej liczby neutrofilów (ang. absolute neutrophil count, ANC) powyżej $0,5 \times 10^9/l$ wynosił 13 dni (zakres 9-29 dni) u chorych po przeszczepieniach allogenicznych (OMC-BUS-4) oraz 10 dni (zakres 8-19 dni) u chorych po przeszczepieniach autologicznych (OMC-BUS-3). U wszystkich ocenianych pacjentów dokonano przeszczepów. Nie zaobserwowano pierwotnych ani wtórnych odrzuceń przeszczepów. Ogólne wskaźniki śmiertelności i chorobowości (poza nawrotami) po 100 dniach od alloprzeszczepienia wynosiły odpowiednio 13% (8/61) i 10% (6/61). W tym samym okresie nie obserwowano zgonów u biorców przeszczepów autologicznych.

Dzieci i młodzież:

Dokumentacja bezpieczeństwa stosowania i skuteczności busulfanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem w schemacie BuCy4 lub melfalanem w schemacie BuMel przed tradycyjnym allogenicznym (lub) autogennym HPCT pochodzi z próby klinicznej F60002 IN 101 G0.

U pacjentów zastosowano schemat dawkowania opisany w punkcie 4.2.

U wszystkich pacjentów obserwowano głęboką supresję szpiku kostnego. Czas do wzrostu bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) powyżej $0,5 \times 10^9/l$ wynosił 21 dni (zakres 12-47 dni) u pacjentów po przeszczepach allogenicznych oraz 11 dni (zakres 10-15 dni) u pacjentów po przeszczepach autogennych. U wszystkich dzieci dokonano przeszczepów.

Nie zaobserwowano pierwotnych ani wtórnych odrzuceń przeszczepów. U 93% pacjentów po alloprzeszczepach obserwowano całkowity chimeryzm. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem w ciągu pierwszych 100 dni oraz do roku po przeszczepieniu.

Busulfan w skojarzeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli:

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa i skuteczności stosowania busulfanu w skojarzeniu z fludarabiną przed allogenicznym HPCT pochodzi z przeglądu piśmiennictwa obejmującego 7 opublikowanych badań z udziałem 731 pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z linii szpikowej i limfoidalnej, u których stosowano busulfan w infuzji dożylniej podawanej raz na dobę zamiast czterech dawek na dobę.

Pacjenci otrzymywali schemat kondycjonujący polegający na podawaniu fludarabiny, po którym natychmiast następowało podanie pojedynczej dawki dobowej busulfanu 3,2 mg/kg w ciągu 2 lub 3 kolejnych dni. Całkowita dawka busulfanu na jednego pacjenta wynosiła od 6,4 mg/kg do 9,6 mg/kg.

Podawanie go w skojarzeniu z FB umożliwiło skuteczną mieloablację zależną od intensywności schematu kondycjonującego warunkowaną zmianą liczby dni podawania infuzji busulfanu. W większości badań opisywano szybkie i pełne przyjęcie przeszczepu u 80–100% pacjentów. W większości publikacji donoszono o pełnym chimeryzmie dawcy w dniu +30 u 90–100% pacjentów. Odległe wyniki kliniczne potwierdziły, że skuteczność utrzymywała się bez niespodziewanych skutków.

Udostępniono dane z niedawno zakończonego prospektywnego, wielośrodkowego badania fazy 2 obejmującego 80 pacjentów w wieku od 18 do 65 lat z rozpoznanymi nowotworami złośliwymi krwi różnego rodzaju, których poddano allo-HCT z zastosowaniem schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności z użyciem FB (i busulfanu przez 3 dni).

W tym badaniu przeszczep przyjął się u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, po okresie od allo-HCT, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: 10–23). Obliczony narastająco wskaźnik odnowy granulocytów obojętnochłonnych po 28 dniach wynosił 98,8% (95%CI: 85,7–99,9%). Przeszczep płytek przyjął się po okresie od allo-HCT, którego mediana wynosiła 9 dni (zakres: 1–16).

Wskaźnik dwuletniego OS wynosił 61,9% (95%CI: 51,1–72,7%). Po dwóch latach narastająca częstość występowania NRM wynosiła 11,3% (95%CI: 5,5–19,3%), a nawrotu lub progresji po allo-HCT: 43,8% (95%CI: 31,1–55,7%). Estymator Kaplana-Meiera DFS po 2 latach wynosił 49,9% (95%CI: 32,6–72,7).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka busulfanu była przedmiotem badań. Przedstawione informacje o biotransformacji i wydalaniu są oparte o wyniki badań z zastosowaniem busulfanu doustnie.

Farmakokinetyka u dorosłych

Wchłanianie

Farmakokinetykę busulfanu podawanego dożylnie badano u 124 pacjentów po 2 godzinnej infuzji dożylniej produktu leczniczego po każdej z 16 dawek podawanych przez 4 dni. Biodostępność busulfanu podanego w postaci infuzji dożylniej jest natychmiastowa i całkowita. Podobne parametry krwi obserwowano porównując stężenia produktu leczniczego w surowicy u dorosłych pacjentów otrzymujących busulfan doustnie w dawce 1 mg/kg mc. oraz dożylnie w dawce 0,8 mg/kg mc. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej, wykonanej u 102 pacjentów, obserwowano niewielką zmienność reakcji po ekspozycji na busulfan pomiędzy pacjentami (CV=21%) oraz dla każdego pacjenta (CV=12%).

Dystrybucja

Końcowa objętość dystrybucji V_z wahała się w granicach 0,62 – 0,85 l/kg.

Stężenia busulfanu w płynie mózgowo-rdzeniowym są porównywalne ze stężeniami w osoczu, chociaż są prawdopodobnie niewystarczające do wywołania działania przeciwnowotworowego.

Odwracalne wiązanie produktu leczniczego z białkami osocza wynosi około 7%, natomiast wiązanie nieodwracalne, głównie z albuminami, około 32%.

Metabolizm

Busulfan jest metabolizowany głównie na drodze sprzęgania z glutationem (proces samoistny lub katalizowany przez S-transferazę glutationową). Produkt sprzęgania z glutationem jest następnie dalej metabolizowany w wątrobie na drodze utleniania. Uważa się, że żaden z metabolitów nie wpływa znacząco na skuteczność lub toksyczność produktu leczniczego.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy wynosił 2,25 – 2,74 ml/minutę/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosił od 2,8 do 3,9 godziny.

Około 30% podanej dawki jest wydzielane z moczem po 48 godzinach, w tym 1% w postaci niezmiennionej. Wydalanie z kałem jest śladowe. Nieodwracalne wiązanie z białkami może wyjaśniać niepełne wydalanie. Nie wyklucza się także roli długo utrzymujących się metabolitów.

Liniiowość

Po dożylnym podaniu busulfanu w dawkach do 1 mg/kg mc. potwierdzono proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji na busulfan.

W porównaniu ze schematem dawkowania cztery razy na dobę, schemat dawkowania raz na dobę charakteryzuje się większym stężeniem maksymalnym, brakiem kumulacji leku w ustroju i okresem eliminacji leku z organizmu (bez wykrywalnego stężenia krążącego busulfanu) między kolejnymi podaniami. Przegląd piśmiennictwa umożliwia porównanie serii badań FK wykonanych albo w ramach tego samego badania klinicznego, albo między badaniami klinicznymi. Wykazał brak zmian parametrów FK niezależnych od dawki bez względu na dawkowanie leku czy schemat podawania. Wydaje się, że zalecana dawka dożylna busulfanu podawana w postaci pojedynczej infuzji (3,2 mg/kg) lub w ramach 4 infuzji podzielonych (0,8 mg/kg) zapewniała równoważną dobową ekspozycję osoczową, z podobną zmiennością międzyosobniczą i wewnątrzosobniczą. W rezultacie kontrola AUC podawanego dożylnie busulfanu w okienkach terapeutycznych nie jest modyfikowana i wykazano podobne możliwości uzyskania parametrów docelowych po zastosowaniu obu schematów.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Piśmiennictwo na temat busulfanu wskazuje na istnienie okienka terapeutycznego AUC pomiędzy 900 a 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuta}$ po każdym podaniu (co odpowiada dobowej ekspozycji między 3600 and 6000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuta}$). Podczas badań klinicznych z podawaniem dożylnie busulfanem w dawce 0,80 mg/kg cztery razy na dobę, wartości AUC u 90% pacjentów były poniżej górnej granicy AUC (1500

$\mu\text{mol/L.minuta}$) i u przynajmniej 80% znajdowały się w obrębie docelowego okienka terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$). Podobny wskaźnik docelowy uzyskuje się w przypadku ekspozycji dobowej na poziomie 3600 - 6000 $\mu\text{mol/L.minuta}$ po dożylnym podaniu busulfanu w dawce 3,2 mg/kg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek:

Wpływ zaburzeń czynności nerek na skutek działania busulfanu po podaniu dożylnym nie był przedmiotem oceny.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na skutek działania busulfanu po podaniu dożylnym nie był przedmiotem oceny. Niemniej jednak ryzyko reakcji toksycznych ze strony wątroby może być jednak zwiększone w tej populacji.

Nie udowodniono wpływu wieku na klirens busulfanu podawanego drogą dożylną u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

Dzieci i młodzież:

Ustalono stałą zmienność klirensu w granicach 2,49-3,92 ml/min./kg u dzieci od < 6 miesięcy do 17 lat. Okres półtrwania w fazie końcowej mieścił się w zakresie 2,26-2,52 h.

Zmienność pomiędzy pacjentami oraz osobnicza w odniesieniu do ekspozycji osocza była odpowiednio niższa niż 20% i 10%.

Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki obejmującą dużą kohortę 205 dzieci z równomiernym rozkładem pod względem masy ciała (od 3,5 do 62,5 kg), charakterystyki biologicznej i rodzaju występujących chorób (złośliwe i niezłośliwe), czyli reprezentatywnej dla znacznej heterogenności dzieci poddawanych HPCT. W badaniu tym wykazano, że masa ciała stanowi główną współzmienną odpowiedzialną za zmienność farmakokinetyki busulfanu u dzieci w zależności od powierzchni ciała lub wieku.

Zalecane dawkowanie u dzieci określone w punkcie 4.2 umożliwiło uzyskanie wartości stężenia z zakresu okna terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$) u ponad 70% do 90% dzieci o masie ciała \geq 9 kg. Jakkolwiek większą zmienność obserwowano u dzieci o masie ciała < 9 kg, co prowadziło do uzyskiwania stężeń z zakresu okna terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$) u do 60% dzieci. U 40% dzieci o masie ciała < 9 kg ze stężeniem produktu leczniczego poza zakresem docelowym wartości AUC były równomiernie rozłożone albo poniżej, albo powyżej granic zakresu docelowego; tj. u 20% obserwowano wartości < 900 i > 1500 $\mu\text{mol/L.minuta}$ po dawce 1 mg/kg. Z tego względu u dzieci o masie ciała < 9 kg monitorowanie stężenia busulfanu w osoczu (terapeutyczne monitorowanie produktu leczniczego) w celu odpowiednich korekt dawkowania może poprawić wskaźnik uzyskiwania stężeń docelowych produktu leczniczego, zwłaszcza u bardzo małych dzieci oraz noworodków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

Wyniki badań drugiej fazy, w których uzyskano pomyślne przeszczepienia u wszystkich pacjentów sugerują poprawność przyjętych wartości AUC. Występowanie VOD nie było związane z przedawkowaniem. Badając zależność pomiędzy farmakokinetyką i farmakodynamiką wykazano związek pomiędzy występowaniem zapalenia jamy ustnej a AUC u pacjentów autologicznych oraz pomiędzy wzrostem stężenia bilirubiny i AUC u pacjentów autologicznych i alogenicznych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Busulfan ma działanie mutagenne i klastogenne. Obserwowano działanie mutagenne busulfanu na *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* i w hodowli jęczmienia. Busulfan powodował występowanie aberracji chromosomalnych *in vitro* (komórki gryzoni i ludzi) i *in vivo* (gryzonie i ludzie). Różne aberracje chromosomalne stwierdzono w komórkach pacjentów otrzymujących doustnie busulfan.

Busulfan należy do grupy substancji potencjalnie rakotwórczych, co wynika z jego mechanizmu działania. Na podstawie badań u ludzi, busulfan został sklasyfikowany przez IARC jako ludzki karcynogen. WHO stwierdziła istnienie związku przyczynowego pomiędzy ekspozycją na busulfan, a występowaniem raka. Dostępne dane z badań na zwierzętach potwierdzają działanie rakotwórcze busulfanu. Dożylne podawanie busulfanu myszom powodowało znamienne zwiększenie częstości występowania guzów grasicy i jajnika.

Busulfan ma działanie teratogenne u szczurów, myszy i królików. Wady rozwojowe i nieprawidłowości obejmowały znaczne zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym, przyrost masy i wielkości ciała. U ciężarnych szczurów, busulfan powodował bezpłodność u potomstwa płci męskiej i żeńskiej, wynikającą z braku komórek rozrodczych w jądrach i jajnikach. Wykazano, że busulfan powoduje bezpłodność u gryzoni. Busulfan zmniejszał liczbę oocytów u samic szczurów oraz powodował bezpłodność u samców szczurów i chomików.

Wielokrotne dawki DMA powodowały objawy hepatotoksyczne – w pierwszej kolejności zwiększenie stężenia w surowicy enzymów wskaźnikowych, następnie zmiany histopatologiczne w hepatocytach. Większe dawki mogą powodować martwicę wątroby, a uszkodzenie wątroby może wystąpić nawet po pojedynczej dużej dawce.

DMA ma działanie teratogenne u szczurów. DMA podawany w dawce 400 mg/kg mc. na dobę podczas organogenezy powodował występowanie znacznych nieprawidłowości rozwojowych. Wady rozwojowe obejmowały ciężkie wady serca i (lub) wielkich naczyń: wspólny pień tętniczy, brak przewodu tętniczego, zwężenie pnia płucnego i tętnic płucnych, wewnątrzkomorowe wady serca. Inne częste nieprawidłowości to: rozszczep podniebienia, puchlina płodu oraz wady szkieletu w obrębie kręgosłupa i żeber. DMA zmniejsza płodność u samców i samic gryzoni. Pojedyncza dawka s.c. 2,2 g/kg podana w czwartym dniu ciąży powodowała poronienie u 100% badanych chomików. U szczurów dawka dobowo 450 mg/kg podawana przez 9 dni powodowała zahamowanie spermatogenezy.

Nie ma żadnych danych przedklinicznych o dodatkowym znaczeniu w stosunku do tych, które zostały już uwzględnione w innych punktach ChPL.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Dimetyloacetamid
Makrogol 400
Kwas cytrynowy bezwodny

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Do przygotowania roztworu produktu Busulfan Zentiva nie należy stosować strzykawek poliwęglanowych.

6.3. Okres ważności

Fiolki: 18 miesięcy

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu potwierdzono:

8 godzin (w tym czas wlewu) po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 9 mg/ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań w temperaturze $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

6 godzin po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w temperaturze 2°C - 8°C , a następnie 3 godziny przechowywania w temperaturze $20^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (w tym czas wlewu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiolkach z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiową uszczelką typu *flip-off* z polipropylenową nakładką w kolorze fioletowym.

Fiolki mogą (lub nie) być pokryte rękawami z folii termokurczliwej, jak również posiadać (lub nie) plastikową osłonę w postaci krążka zabezpieczającego spód fiołki. Ta plastikowa osłona nie styka się bezpośrednio z produktem leczniczym i ma na celu dodatkową ochronę podczas transportu. Poprawia to bezpieczeństwo podczas obchodzenia się z produktem leczniczym zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i personel farmaceutyczny.

Busulfan jest dostępny w pojedynczych opakowaniach po 1 fiołce lub opakowaniach zbiorczych zawierających 8 fiołek.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przygotowanie produktu leczniczego Busulfan Zentiva

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania pozostałości przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Wszystkie procedury przygotowawcze wymagają ścisłego przestrzegania technik aseptycznych, najlepiej z zastosowaniem wyciągu z pionowym przepływem laminarnym.

Podobnie jak w przypadku innych związków cytotoksycznych, podczas stosowania i przygotowania roztworu busulfanu należy postępować ostrożnie:

- zaleca się stosowanie rękawiczek i ubrań ochronnych.
- w przypadku kontaktu koncentratu lub rozcieńczonego roztworu busulfanu ze skórą lub błoną śluzową, należy cały obszar natychmiast dokładnie przemyć wodą.

Obliczanie ilości produktu leczniczego Busulfan Zentiva do rozcieńczenia i ilości rozpuszczalnika

Busulfan Zentiva należy rozcieńczyć przed podaniem przy użyciu 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Ilość rozpuszczalnika musi być 10-krotnie większa od objętości produktu leczniczego Busulfan Zentiva, tak aby końcowe stężenie busulfanu wynosiło około 0,5 mg/ml. Na przykład:

Ilość produktu leczniczego Busulfan Zentiva i rozpuszczalnika należy policzyć w następujący sposób:

dla pacjenta o masie ciała Y kg:

- Ilość roztworu produktu leczniczego Busulfan Zentiva:

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

----- = A ml produktu leczniczego Busulfan Zentiva do rozcieńczenia
6 (mg/ml)

Y: masa ciała pacjenta w kg

D: dawka produktu leczniczego Busulfan Zentiva (patrz punkt 4.2)

- Ilość rozpuszczalnika:

$(A \text{ ml produktu leczniczego Busulfan Zentiva}) \times (10) = B \text{ ml rozpuszczalnika}$

W celu przygotowania ostatecznego roztworu do infuzji, dodać (A) ml produktu leczniczego Busulfan Zentiva do (B) ml rozpuszczalnika [0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań].

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Busulfan Zentiva musi być przygotowywany przez fachowy personel medyczny przy użyciu technik sterylnego pobierania. Używając niepoliwęglanowej strzykawki z igłą:
 - obliczoną objętość produktu leczniczego Busulfan Zentiva pobrać z fiołki.
 - zawartość strzykawki wstrzyknąć do worka infuzyjnego (lub strzykawki), który już zawiera obliczoną objętość wybranego rozpuszczalnika. Busulfan Zentiva musi być zawsze dodawany do rozpuszczalnika, a nie rozpuszczalnik do produktu leczniczego Busulfan Zentiva. Produktu leczniczego Busulfan Zentiva nie wolno wstrzykiwać do worka infuzyjnego, który nie zawiera 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzyknięć lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.
- Roztwór po rozcieńczeniu dokładnie wymieszać przez kilkakrotne odwrócenie.

Po rozcieńczeniu, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,5 mg busulfanu.

Po rozcieńczeniu produktu Busulfan Zentiva jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

Instrukcje dotyczące stosowania

Przed i po każdej infuzji, przepłukać założony cewnik żylny przy użyciu około 5 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy zalegający w przewodach nie może zostać wypłukany, ponieważ nie badano działania szybkiej infuzji roztworu busulfanu i w związku z tym nie zaleca się takiego sposobu postępowania.

Całkowita przepisana dawka roztworu busulfanu powinna być podana w ciągu dwóch godzin lub trzech godzin, w zależności od schematu kondycjonującego.

Niewielkie objętości można podawać w ciągu 2 godzin wykorzystując elektryczne strzykawki. W tym przypadku należy stosować zestawy do infuzji o minimalnej pojemności napełniania przed użyciem (tzn. 0,3-0,6 ml), napełnione roztworem produktu leczniczego przed rozpoczęciem infuzji busulfanu i następnie przepłukane 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzyknięć lub 5% roztworem glukozy do wstrzyknięć.

Roztworu produktu leczniczego Busulfan Zentiva nie wolno podawać jednocześnie z innym roztworem dożylnym.

Nie stosować strzykawek poliwęglanowych do roztworu produktu leczniczego Busulfan Zentiva.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Stosować wyłącznie roztwór klarowny, bez zmętnień.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37, Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25286

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2021