

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Busilvex, 6 mg/ml, συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης (60 mg σε 10 ml).

Μετά την αραιώση: 1ml διαλύματος περιέχει 0,5 mg βουσουλφάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Busilvex ακολουθούμενο από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (BuCy2) ενδείκνυται ως θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ) σε ενήλικες ασθενείς, όταν ο συνδυασμός θεωρείται η καλύτερη διαθέσιμη επιλογή.

Το Busilvex μετά από τη χορήγηση Φλουδαραβίνης (FB) ενδείκνυται ως θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ) σε ενήλικες ασθενείς που είναι υποψήφιοι για ένα σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC).

Το Busilvex ακολουθούμενο από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης (BuCy4) ή μελφαλάνης (BuMel) ενδείκνυται ως θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Busilvex πρέπει να χορηγείται υπό την εποπτεία ενός ιατρού που διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία προετοιμασίας πριν από μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Το Busilvex χορηγείται πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ).

#### Δοσολογία

#### Busilvex σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη

#### Σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση και το δοσολογικό σχήμα είναι:

- 0,8 mg/kg σωματικού βάρους (ΣΒ) βουσουλφάνης σε έγχυση δύο ωρών, κάθε 6 ώρες επί 4 διαδοχικές ημέρες για ένα σύνολο 16 δόσεων,
- ακολουθούμενο από τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης 60 mg/kg/ημέρα επί 2 ημέρες, αρχόμενης τουλάχιστον 24 ώρες μετά από τη χορήγηση της 16<sup>ης</sup> δόσης του Busilvex (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (0 έως 17 ετών)

Η συνιστώμενη δόση του Busilvex είναι ως κατωτέρω:

<u>Παρόν σωματικό βάρος (kg)</u>	<u>Δόση Busilvex (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 έως < 16	1,2
16 έως 23	1,1
> 23 έως 34	0,95
> 34	0,8

ακολουθούμενη από:

- 4 κύκλους των 50 mg/kg σωματικού βάρους κυκλοφωσφαμίδης (BuCy4) ή
  - μία χορήγηση 140 mg/m<sup>2</sup> μελφαλάνης (BuMel)
- αρχόμενης τουλάχιστον 24 ώρες μετά από τη χορήγηση της 16<sup>ης</sup> δόσης του Busilvex. (βλέπε παράγραφο 4.5)

Το Busilvex χορηγείται ως έγχυση δύο ωρών κάθε 6 ώρες και επί 4 συνεχόμενες ημέρες για ένα σύνολο 16 δόσεων πριν από τη χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης ή της μελφαλάνης και τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ).

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών (n= 23) υποβλήθηκαν επιτυχώς σε θεραπεία με Busilvex χωρίς προσαρμογή της δόσης. Όμως, περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την ασφαλή χορήγηση του Busilvex σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Στους ηλικιωμένους πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια δόση (βλ. παράγραφο 5.2) που χρησιμοποιείται και για τους ενήλικες (< 50 ετών).

#### Busilvex σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)

##### *Σε ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση και το δοσολογικό σχήμα είναι:

- φλουδαραβίνη χορηγούμενη ως εφάπαξ ημερήσια έγχυση μιας ώρας σε δόση 30 mg/m<sup>2</sup> επί 5 συνεχόμενες ημέρες ή σε δόση 40 mg/m<sup>2</sup> επί 4 συνεχόμενες ημέρες.
- το Busilvex θα χορηγείται σε δόση 3,2 mg/kg ως εφάπαξ ημερήσια έγχυση τριών ωρών αμέσως μετά τη φλουδαραβίνη για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός (0 έως 17 ετών)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σχήματος FB στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν έχει διερευνηθεί η χορήγηση του σχήματος FB ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, περισσότεροι από 500 ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών αναφέρθηκαν σε δημοσιεύσεις με σχήματα προετοιμασίας FB, να εμφανίζουν αποτελεσματικότητα όμοια με νεότερων ασθενών. Δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

#### Παχύσαρκοι ασθενείς

##### *Σε ενήλικες*

Στους παχύσαρκους ασθενείς, πρέπει να εξετασθεί η διαμόρφωση της δοσολογίας με βάση το προσαρμοσμένο ιδανικό σωματικό βάρος (πΙΣΒ).

Το ιδανικό σωματικό βάρος (ΙΣΒ) υπολογίζεται ως ακολούθως:

$$\text{ΙΣΒ άνδρες (kg)} = 50 + 0,91 \times (\text{ύψος σε cm} - 152),$$

$$\text{ΙΣΒ γυναίκες (kg)} = 45 + 0,91 \times (\text{ύψος σε cm} - 152).$$

Το προσαρμοσμένο ιδανικό σωματικό βάρος (πΙΣΒ) υπολογίζεται ως ακολούθως:

$$\text{πΙΣΒ} = \text{ΙΣΒ} + 0,25 \times (\text{πραγματικό βάρος σώματος} - \text{ΙΣΒ}).$$

### Σε παιδιατρικό πληθυσμό

Το φαρμακευτικό προϊόν δε συνιστάται σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με δείκτη σωματικής μάζας Βάρους (kg)/(m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup> μέχρι να είναι διαθέσιμα επιπλέον δεδομένα.

### Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, αφού η βουσουλφάνη έχει μέτρια απέκκριση από τα ούρα, δε συνιστάται τροποποίηση δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.2).

### Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Το Busilvex καθώς και η βουσουλφάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Τρόπος χορήγησης

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Το Busilvex πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Πρέπει να επιτυγχάνεται τελική συγκέντρωση περίπου 0,5 mg/ml βουσουλφάνης. Το Busilvex πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το Busilvex δεν πρέπει να δίνεται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση εφόδου (*bolus*) ή ενέσεις σε περιφερικές φλέβες.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε φαρμακευτική θεραπεία με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για να προληφθούν σπασμοί που έχουν αναφερθεί με τη χρήση υψηλών δόσεων βουσουλφάνης.

Συνιστάται η χορήγηση αντιεπιληπτικών 12 ώρες πριν τη χορήγηση του Busilvex έως και 24 ώρες μετά την τελευταία χορήγησή του.

Σε μελέτες με ενήλικες και σε παιδιατρικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν είτε φαιντοϊνη ή βενζοδιαζεπίνες ως θεραπεία προφύλαξης για τους σπασμούς. (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πριν από την πρώτη δόση Busilvex πρέπει να χορηγηθούν αντιεμετικά και να συνεχισθούν σε σταθερό πρόγραμμα, σύμφωνα με την εκάστοτε νοσοκομειακή πρακτική, κατά τη χορήγησή του.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η συνέπεια της θεραπείας με Busilvex στη συνιστώμενη δόση και σχήμα είναι η έντονη μυελοκαταστολή, που εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς. Μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρή κοκκιοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία ή οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών. Κατά τη θεραπεία και μέχρι να επιτευχθεί αποκατάσταση, πρέπει να παρακολουθούνται συχνά οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του διαφορικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού αιμοπεταλίων.

Πρέπει να εξετασθεί η προφυλακτική ή η εμπειρική χρήση φαρμάκων κατά των λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιϊκών) για την πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων κατά την

ουδετεροπενική περίοδο. Όπως ενδείκνυται ιατρικά, πρέπει να εφαρμοσθεί υποστηρικτική αγωγή με αιμοπετάλια και ερυθρά αιμοσφαίρια, καθώς και χρήση αυξητικών παραγόντων, όπως ο παράγων διέγερσης κοκκιοκυττάρων (G-CSF).

Στους ενήλικες, στο 100% των ασθενών παρατηρήθηκαν απόλυτοι αριθμοί ουδετεροφίλων  $< 0,5 \times 10^9/l$  κατά μέσον όρο 4 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και αποκαταστάθηκαν σε 10 και 13 μέρες κατά μέσον όρο μετά το αυτόλογο και το αλλογενές μόσχευμα αντιστοίχως (μέση ουδετεροπενική περίοδος 6 και 9 ημερών αντιστοίχως). Σε 5-6 μέρες κατά μέσον όρο, στο 98% των ασθενών παρατηρήθηκε θρομβοκυτταροπενία ( $< 25 \times 10^9/l$  ή απαιτούμενη μετάγγιση αιμοπεταλίων). Στο 69% των ασθενών παρατηρήθηκε αναιμία (αιμοσφαιρίνη  $< 8,0$  g/dl).

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, στο 100% των ασθενών παρατηρήθηκαν απόλυτοι αριθμοί ουδετεροφίλων  $< 0,5 \times 10^9/l$  κατά μέσον όρο 3 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και διήρκεσαν 5 και 18,5 ημέρες στο αυτόλογο και το αλλογενές μόσχευμα αντιστοίχως. Στα παιδιά, η θρομβοκυτταροπενία ( $< 25 \times 10^9/l$  ή απαιτούμενη μετάγγιση αιμοπεταλίων) παρατηρήθηκε στο 100% των ασθενών. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη  $< 8,0$  g/dl) παρατηρήθηκε στο 100% των ασθενών.

Σε παιδιά  $< 9$  kg, η παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου δικαιολογείται ίσως κατά περίπτωση, ιδιαίτερα σε πάρα πολύ μικρά παιδιά και νεογνά (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα κύτταρα της αναιμίας Fanconi παρουσιάζουν υπερευαισθησία σε διασταυρούμενους παράγοντες. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση της βουσουλφάνης ως συστατικού παράγοντα μιας θεραπείας προετοιμασίας πριν από τη συμβατική μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (HSCT) στα παιδιά με αναιμία Fanconi. Συνεπώς, το Busilvex θα χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Το Busilvex καθώς και η βουσουλφάνη, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εφόσον η βουσουλφάνη μεταβολίζεται κυρίως δια της ηπατικής οδού, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Busilvex σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε αυτούς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Όταν υποβάλλονται σε αγωγή αυτοί οι ασθενείς, συνιστάται να παρακολουθούνται συστηματικά έως και 28 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, για έγκαιρη ανίχνευση ηπατοτοξικότητας, οι τρανσαμινάσες ορού, η αλκαλική φωσφατάση και η χολερυθρίνη.

Η ηπατική φλεβο-αποφρακτική νόσος είναι μια σημαντική επιπλοκή που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Busilvex. Ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, μεγαλύτερης διάρκειας από ή ίσης με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας ή έχουν λάβει προηγούμενα μόσχευμα προγονικών κυττάρων, μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται προσοχή όταν προηγουμένως (λιγότερο από 72 ώρες) ή ταυτόχρονα με το Busilvex χρησιμοποιείται παρακεταμόλη, λόγω πιθανής μείωσης του μεταβολισμού της βουσουλφάνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Όπως προκύπτει από τις κλινικές μελέτες, κανένας ασθενής δεν εκδήλωσε καρδιακό επιπωματισμό ή άλλη ειδική καρδιακή τοξικότητα σχετιζόμενη με το Busilvex. Ωστόσο, η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται συστηματικά στους ασθενείς που λαμβάνουν Busilvex (βλέπε παράγραφο 4.8).

Στις μελέτες με το Busilvex, αναφέρθηκε η εμφάνιση συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με εξέλιξη σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετιζόταν με διάμεση πνευμονική ίνωση, σε έναν ασθενή ο οποίος κατέληξε, χωρίς όμως να βρεθεί καμία σαφής αιτιολογία. Επιπρόσθετα, η βουσουλφάνη μπορεί να προκαλέσει πνευμονική τοξικότητα η οποία μπορεί να είναι αθροιστική της δράσης άλλων κυτταροτοξικών παραγόντων. Συνεπώς, πρέπει να δίνεται προσοχή σε αυτή την πνευμονολογική παράμετρο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προγενέστερο ιστορικό ακτινοβολίας στο μεσοθωράκιο ή στον πνεύμονα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται περιοδικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας κατά τη θεραπεία με το Busilvex (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θεραπεία με υψηλή δόση βουσουλφάνης, έχουν αναφερθεί σπασμοί. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χορηγείται η συνιστώμενη δόση Busilvex σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν πλήρη αντιεπιληπτική προφύλαξη. Σε μελέτες με ενήλικες και με παιδιά, τα δεδομένα με το Busilvex ελήφθησαν όταν χρησιμοποιήθηκε συγχρόνηση είτε φαινοϊίνης ή βενζοδιαζεπινών προφυλακτικά για τους σπασμούς. Οι επιδράσεις αυτών των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της βουσουλφάνης ερευνήθηκαν σε μια μελέτη φάσης II. (βλέπε παράγραφο 4.5)

Πρέπει να εξηγηθεί στον ασθενή ο αυξημένος κίνδυνος μιας δεύτερης κακοήθειας. Με βάση τα δεδομένα στους ανθρώπους, η βουσουλφάνη έχει ταξινομηθεί από την Διεθνή Επιτροπή για την Έρευνα στον Καρκίνο (IARC) ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συμπέρανε ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στη βουσουλφάνη και του καρκίνου. Οι ασθενείς με λευχαιμία υπό αγωγή με βουσουλφάνη αναπτύσσουν αρκετές κυτταρολογικές ανωμαλίες και κάποιοι αναπτύσσουν καρκινώματα. Η βουσουλφάνη πιστεύεται ότι είναι λευχαιμιόγος.

#### Γονιμότητα

Η βουσουλφάνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα. Γι' αυτό, συνιστάται οι άνδρες υπό θεραπεία με Busilvex να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως έξι μήνες από την ολοκλήρωση της θεραπείας και να συμβουλεύονται για τη δυνατότητα κρυογονικής συντήρησης του σπέρματος πριν τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης μείωσης της γονιμότητας που οφείλεται στη θεραπεία με Busilvex. Καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών και αμηνόρροια με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα απαντώνται συχνά σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η θεραπεία με βουσουλφάνη σε προ-εφηβικά κορίτσια αναστέλλει την εμφάνιση της εφηβείας λόγω μη ανάπτυξης των ωοθηκών. Σε αγόρια ασθενείς έχουν αναφερθεί ανικανότητα, στειρότητα, αζωοσπερμία και ατροφία όρχεων. Ο διαλύτης διμεθυλακεταμίδη (DMA) επίσης μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα. Η DMA μειώνει τη γονιμότητα στα αρσενικά και θηλυκά τρωκτικά (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.3).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε σχήματα προετοιμασίας υψηλής δόσης, στα οποία χορηγήθηκε βουσουλφάνη σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία προετοιμασίας.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές κλινικές δοκιμές για να αξιολογήσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοφλέβιας βουσουλφάνης και ιτρακοναζόλης. Στις δημοσιευμένες μελέτες με ενήλικες, αναφέρεται ότι η χορήγηση ιτρακοναζόλης ή μετρονιδαζόλη σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις βουσουλφάνης, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κάθαρση της βουσουλφάνης. Επίσης, υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών αυξημένων επιπέδων βουσουλφάνης στο πλάσμα μετά από χορήγηση μετρονιδαζόλης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με βουσουλφάνη και ιτρακοναζόλη ή μετρονιδαζόλη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα τοξικότητας της βουσουλφάνης.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση όταν η βουσουλφάνη συνδυάστηκε με φλουκοναζόλη (αντιμυκητιασικός παράγοντας).

Οι δημοσιευμένες μελέτες σε ενήλικες περιγράφουν ότι η κετοβεμιδόνη (αναλγητικό) μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα. Γι' αυτό συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνδυάζονται οι δύο αυτές ουσίες.

Στους ενήλικες, για το σχήμα BuCy2, έχει αναφερθεί ότι το χρονικό διάστημα μεταξύ της τελευταίας χορήγησης βουσουλφάνης από του στόματος και της πρώτης χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να

επιρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας. Μειωμένη συχνότητα εμφάνισης Ηπατικής Φλεβο-Αποφρακτικής Νόσου (HVOD) και άλλης σχετικής με το σχήμα τοξικότητας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς όταν το μεσοδιάστημα χορήγησης μεταξύ της τελευταίας δόσης από του στόματος βουσουλφάνης και της πρώτης δόσης κυκλοφωσφαμίδης είναι > 24 ώρες.

Δεν υπάρχει κοινή μεταβολική οδός μεταξύ της βουσουλφάνης και της φλουδαραβίνης. Στους ενήλικες, για το σχήμα FB, οι δημοσιευμένες μελέτες δεν ανέφεραν οποιαδήποτε αμοιβαία αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ της βουσουλφάνης και φλουδαραβίνης που χορηγούνται ενδοφλέβια.

Σε παιδιατρικό πληθυσμό, για το σχήμα BuMeI έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση της μελφαλάνης νωρίτερα των 24 ωρών από την τελευταία χορήγηση της από του στόματος βουσουλφάνης, μπορεί να επιρεάσει την ανάπτυξη τοξικότητας.

Έχει περιγραφεί ότι η παρακεταμόλη μειώνει τα επίπεδα γλουταθειόνης στο αίμα και στους ιστούς και κατά συνέπεια μπορεί να μειώσει την κάθαρση βουσουλφάνης όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές που έγιναν με την ενδοφλέβια βουσουλφάνη, χορηγήθηκαν προφυλακτικά για τους σπασμούς είτε φαινυτοΐνη ή βενζοδιαζεπίνες (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Η συστηματική συγχορήγηση φαινυτοΐνης σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση από του στόματος βουσουλφάνης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την κάθαρση της βουσουλφάνης, εξαιτίας της ενεργοποίησης της γλουταθειόνης S τρανσφεράσης, αν και δεν έχει αναφερθεί καμία αλληλεπίδραση όταν βενζοδιαζεπίνες, όπως η διαζεπάμη, κλοναζεπάμη ή λοραζεπάμη, έχουν χρησιμοποιηθεί για πρόληψη των σπασμών με υψηλή δόση βουσουλφάνης.

Καμία ένδειξη επαγωγικής δράσης της φαινυτοΐνης δεν παρατηρήθηκε στα δεδομένα του Busilvex. Έγινε μια κλινική δοκιμή φάσης II προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της θεραπείας προφύλαξης για τους σπασμούς στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης. Σε αυτή τη μελέτη, 24 ενήλικες ασθενείς έλαβαν κλοναζεπάμη (0,025-0,03 mg/kg/ημέρα ως συνεχόμενες ενδοφλέβιες εγχύσεις) ως αντιεπιληπτική θεραπεία και τα ΦΚ δεδομένα αυτών των ασθενών συγκρίθηκαν με ιστορικά δεδομένα που συλλέχθηκαν σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με φαινυτοΐνη. Η ανάλυση των δεδομένων μέσω μιας μεθόδου πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν έδειξε καμία διαφορά στην κάθαρση της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης μεταξύ της θεραπείας με φαινυτοΐνη και της θεραπείας με κλοναζεπάμη και επομένως, επετεύχθησαν οι ίδιες εκθέσεις στη βουσουλφάνη του πλάσματος ανεξαρτήτως του τύπου προφύλαξης για τους σπασμούς.

Δεν έχει αναφερθεί καμία αλληλεπίδραση όταν η βουσουλφάνη συνδυάζεται με τα 5HT<sub>3</sub> αντιεμετικά όπως ονδανσετρόνη ή γρανισετρόνη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ) αντενδείκνυται στις εγκύους, συνεπώς το Busilvex αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσμορφίες). (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση βουσουλφάνης ή DMA σε έγκυες γυναίκες. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών με χαμηλή δόση από του στόματος βουσουλφάνης, οι οποίες δεν αποδίδονται απαραίτητα στη δραστική ουσία και η έκθεση κατά το τρίτο τρίμηνο μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη ενδομήτρια αύξηση.

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η βουσουλφάνη και η DMA απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή έχει δειχθεί η πιθανότητα καρκινογένεσης με τη βουσουλφάνη σε μελέτες με ανθρώπους και ζώα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με βουσουλφάνη.

### Γονιμότητα

Η βουσουλφάνη και η DMA μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα στον άνδρα ή τη γυναίκα. Συνεπώς, συνιστάται στον άνδρα να μην τεκνοποιεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία και να ενημερωθεί για τη δυνατότητα κρυοδιατήρησης του σπέρματος πριν τη θεραπεία λόγω πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν εφαρμόζεται.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

*Busilvex σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη*

*Στους ενήλικες*

Οι πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκύπτουν από δύο κλινικές δοκιμές (n=103) του Busilvex.

Σοβαρή τοξικότητα που συμπεριλαμβάνει το αιματολογικό, ηπατικό και αναπνευστικό σύστημα, θεωρήθηκε ως αναμενόμενη συνέπεια της αγωγής προετοιμασίας και της διαδικασίας μεταμόσχευσης. Στην τοξικότητα αυτή συμπεριλαμβάνεται λοίμωξη και αντίδραση ξενιστή (GVHD) στο μόσχευμα, τα οποία παρότι δεν ήταν άμεσα συσχετιζόμενα, ήταν οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα στην ετερόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

*Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:*

Η μυελοκαταστολή και η ανοσοκαταστολή ήταν οι επιθυμητές θεραπευτικές δράσεις της αγωγής προετοιμασίας. Συνεπώς, όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν έντονη κυτταροπενία: λευκοπενία 96%, θρομβοκυτταροπενία 94% και αναιμία 88%. Ο μέσος χρόνος εκδήλωσης ουδετεροπενίας ήταν 4 ημέρες τόσο για τους ασθενείς με αυτόλογη όσο και αυτούς με ετερόλογη μεταμόσχευση. Η μέση διάρκεια ουδετεροπενίας ήταν 6 ημέρες και 9 ημέρες για τους ασθενείς με αυτόλογη και ετερόλογη μεταμόσχευση αντίστοιχα.

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*

Τα δεδομένα της συχνότητας εμφάνισης οξείας αντίδρασης του ξενιστή (a-GVHD) στο μόσχευμα συλλέχθηκαν στη μελέτη OMC-BUS-4 (ετερόλογη μεταμόσχευση) (n=61). Συνολικά 11 ασθενείς (18%) εκδήλωσαν οξεία αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα, εκ των οποίων 13% (8/61) παρουσίασαν βαθμό τοξικότητας I-II ενώ 5% (3/61) βαθμό τοξικότητας III-IV, βρέθηκε δε σοβαρή σε 3 ασθενείς. Η χρόνια αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα, αναφέρθηκε ως σοβαρής μορφής ή ως αιτία θανάτου σε 3 ασθενείς.

*Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:*

Το 39% των ασθενών (40/103) εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα επεισόδια λοίμωξης, από τα οποία το 83% (33/40) κρίθηκαν ως ήπια ή μέτρια. Η πνευμονία ήταν θανατηφόρος στο 1% (1/103) και απειλητική για τη ζωή στο 3% των ασθενών. Άλλες λοιμώξεις θεωρήθηκαν σοβαρές στο 3% των ασθενών. Πυρετός αναφέρθηκε στο 87% των ασθενών και ήταν ήπιος/μέτριος στο 84% και σοβαρός στο 3%. Το 47% των ασθενών εκδήλωσε ρίγη, τα οποία ήταν ήπιας/μέτριας μορφής στο 46% και σοβαρής μορφής στο 1%.



#### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

15% των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΣΑΕ) περιλάμβαναν ηπατική τοξικότητα. Η φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) είναι μία αναγνωρισμένη πιθανή επιπλοκή της θεραπείας προετοιμασίας μετά τη μεταμόσχευση. Έξι από τους 103 ασθενείς (6%) εκδήλωσαν φλεβοαποφρακτική νόσο. ΦΑΝ παρουσιάστηκε στο 8,2% (5/61) των ασθενών με ετερόλογη μεταμόσχευση (θανατηφόρος σε 2 ασθενείς) και στο 2,5% (1/42) των ασθενών με αυτόλογη μεταμόσχευση. Επίσης παρατηρήθηκαν αυξημένη χολερυθρίνη (n=3) και αυξημένες τρανσαμινάσες (n=1). Δύο από τους ανωτέρω τέσσερις ασθενείς με σοβαρά ευρήματα ηπατοτοξικότητας στον ορό ήταν μεταξύ των ασθενών με διαγνωσμένη ΦΑΝ.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:*

Στις μελέτες με το Busilvex, ένας ασθενής ανέπτυξε θανατηφόρο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με εξέλιξη σε αναπνευστική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με διάμεση πνευμονική ίνωση.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από την κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=55). Σοβαρή τοξικότητα που περιλαμβάνει το ηπατικό και το αναπνευστικό σύστημα θεωρήθηκε αναμενόμενη συνέπεια της θεραπείας προετοιμασίας και της διαδικασίας της μεταμόσχευσης.

#### *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:*

Τα δεδομένα της συχνότητας εμφάνισης οξείας αντίδρασης του ξενιστή στο μόσχευμα (a-GVHD) συλλέχθηκαν από τους ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση (n=28). Συνολικά 14 ασθενείς (50%) εκδήλωσαν οξεία αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα. Η συχνότητα της οξείας αντίδρασης του ξενιστή στο μόσχευμα με βαθμό τοξικότητας I-II ήταν 46,4% (13/28), ενώ με βαθμό τοξικότητας III-IV ήταν 3,6 % (1/28). Η χρόνια αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα, αναφέρθηκε μόνο εάν ήταν η αιτία θανάτου: ένας ασθενής πέθανε 13 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

#### *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:*

Λοιμώξεις (επιβεβαιωμένη και μη επιβεβαιωμένη εμπύρετη ουδετεροπενία) εκδήλωσε το 89% των ασθενών (49/55). Ήπιος/μέτριος πυρετός αναφέρθηκε στο 76% των ασθενών.

#### *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

Βαθμού 3 αυξημένες τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν στο 24% των ασθενών. Φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) αναφέρθηκε στο 15% (4/27) και στο 7% (2/28) των ασθενών με αυτόλογη και ετερόλογη μεταμόσχευση αντίστοιχα. Η φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) που παρατηρήθηκε δεν ήταν ούτε θανατηφόρος ούτε σοβαρή και υπαναχώρησε σε όλες τις περιπτώσεις.

#### *Busilvex σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)*

##### *Στους ενήλικες*

Το προφίλ ασφάλειας του Busilvex όταν συνδυάζεται με φλουδαραβίνη (FB) έχει εξετασθεί με ανασκόπηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε δημοσιευμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές για το σχήμα RIC. Στις μελέτες αυτές, συνολικά 1574 ασθενείς έλαβαν FB ως σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC) πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

Η μυελοκαταστολή και η ανοσοκαταστολή ήταν οι επιθυμητές θεραπευτικές δράσεις του σχήματος προετοιμασίας και συνεπώς δε θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:*

Η εμφάνιση επεισοδίων λοίμωξης ή η επανενεργοποίηση ευκαιριακών λοιμογόνων παραγόντων αντανάκλα κυρίως την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή που λαμβάνει σχήμα προετοιμασίας.

Οι πιο συχνές λοιμώδεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν επανενεργοποίηση Κυτταρομεγαλοϊού (CMV) [εύρος: 30,7% - 80,0%], επανενεργοποίηση Ιού Epstein-Barr (EBV) [εύρος: 2,3% - 61%], βακτηριακές λοιμώξεις [εύρος: 32,0% - 38,9%] και ιογενείς λοιμώξεις [εύρος: 1,3% - 17,2%].

*Διαταραχές του γαστρεντερικού:*

Η υψηλότερη συχνότητα ναυτίας και έμετου ήταν 59,1% και η υψηλότερη συχνότητα στοματίτιδας ήταν 11%.

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:*

Έχει υπονοηθεί ότι τα σχήματα προετοιμασίας που περιέχουν φλουδαραβίνη συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων μετά τη μεταμόσχευση εξαιτίας της ανοσοκατασταλτικής δράσης της φλουδαραβίνης. Όσπρες αιμορραγικές κυστίτιδες που εμφανίζονται 2 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση είναι πιθανόν να σχετίζονται με ιογενή λοίμωξη/επανενεργοποίηση. Αναφέρθηκε αιμορραγική κυστίτιδα συμπεριλαμβανομένης αιμορραγικής κυστίτιδας που προκαλείται από ιογενή λοίμωξη, σε εύρος μεταξύ 16 % και 18,1%.

*Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:*

Αναφέρθηκε φλεβοαποφρακτική νόσος (ΦΑΝ) με εύρος μεταξύ 3,9% και 15,4%.

Η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία/θνησιμότητα χωρίς υποτροπή (TRM/NRM) που αναφέρθηκε μέχρι την ημέρα +100 μετά τη μεταμόσχευση έχει επίσης εξετασθεί με ανασκόπηση των δημοσιευμένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές. Θεωρήθηκαν ως θάνατοι που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε δευτερογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από ΜΑΠΚ και δε σχετίζονταν με την υποτροπή/εξέλιξη των υποκείμενων αιματολογικών κακοηθειών.

Οι πιο συχνές αιτίες των αναφερόμενων TRM/NRMs ήταν λοίμωξη/σηψαιμία, αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), πνευμονοπάθειες και ανεπάρκεια οργάνων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από έρευνα μετά την κυκλοφορία στην αγορά εμφανίζονται στους πίνακες με συχνότητα «μη γνωστές».

*Busilnex σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους ενήλικες και στους παιδιατρικούς ασθενείς ως περισσότερες του ενός μεμονωμένου περιστατικού καταγράφονται κατωτέρω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινίτιδα Φαρυγγίτιδα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Θρομβοκυτταροπενία Εμπύρετη ουδετεροπενία Αναιμία Πανκυτταροπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση			
Διαταραχές του ενδοκρινικού				Υπογοναδισμός**

συστήματος				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία Υπεργλυκαιμία Υπασβεστιαίμια Υποκαλιαιμία Υπομαγνησισαιμία Υποφωσφαταιμία	Υπονατρίαμια		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος Κατάθλιψη Αϋπνία	Σύγχυση	Παραλήρημα Νευρική Ψευδαισθήσεις Διέγερση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος Ζάλη		Επιληπτική κρίση Εγκεφαλοπάθεια Εγκεφαλική αιμορραγία	
Οφθαλμικές διαταραχές				Καταρράκτης Λέπτυνση του κερατοειδούς Διαταραχές του φακού ***
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Αρρυθμία Κολπική μαρμαρυγή Καρδιομεγαλία Περικαρδιακή συλλογή Περικαρδίτιδα	Κοιλιακές εκτακτοσυστολές Βραδυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση Υπόταση Θρόμβωση Αγγειοδιαστολή		Θρόμβωση μηριαίας αρτηρίας Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Επίσταξη Βήχας Λόξυγκας	Υπεραερισμός Αναπνευστική ανεπάρκεια Κυψελιδικές αιμορραγίες Ασθμα Ατελεκτασία Πλευριτικό εξίδρωμα	Υποξία	Υποπλασία οδόντος**
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Στοματίτιδα Διάρροια Κοιλιακό άλγος Ναυτία Έμετος Δυσπεψία Ασκίτης Δυσκοιλιότητα Δυσφορία έδρας	Αιματέμεση Ειλεός Οισοφαγίτιδα	Γαστρεντερική αιμορραγία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατομεγαλία Ίκτερος	Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια *		

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός Αλωπεκία	Απολέπιση δέρματος Ερύθημα Μελαχρωματικές διαταραχές		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Οσφυαλγία Αρθραλγία			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Πρόωρη εμμηνόπαυση Ωοθηκική ανεπάρκεια**
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία Ολιγουρία	Αιματουρία Μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αδυναμία Ρίγη Πυρετός Θωρακικό άλγος Οίδημα Οίδημα γενικό Πόνος Πόνος ή φλεγμονή στην περιοχή της ένεσης Βλεννογονίτιδα			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση τρανσαμινασών Αύξηση χολερυθρίνης Αύξηση γ-GT Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης Αύξηση βάρους Ακανόνιστοι αναπνευστικοί ήχοι Αύξηση κρεατίνης	Αύξηση του Bun Μείωση κλάσματος απέκκρισης		

\* η φλεβοοποφρακτική ηπατοπάθεια είναι συχνότερη στον παιδιατρικό πληθυσμό.

\*\* αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία με ενδοφλέβια βουσουλφάνη

\*\*\* αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία με από του στόματος βουσουλφάνη

#### *Busilvex σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)*

Η συχνότητα εμφάνισης κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας που παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα έχει προσδιορισθεί σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές για το σχήμα RIC, για τις οποίες ο πληθυσμός που θεραπεύθηκε με FB προσδιορίστηκε σαφώς, ανεξαρτήτως των δοσολογικών σχημάτων βουσουλφάνης και των καταληκτικών σημείων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως περισσότερες του ενός μεμονωμένου περιστατικού καταγράφονται κατωτέρω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ιογενής λοίμωξη Επανενεργοποίηση CMV Επανενεργοποίηση EBV Βακτηριακή λοίμωξη	Μυκητιασική λοίμωξη διηθητική Πνευμονική λοίμωξη	Εγκεφαλικό απόστημα Κυτταρίτιδα Σηψαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Εμπύρετη ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπολευκωματιναιμία Διαταραχές ηλεκτρολυτών Υπεργλυκαιμία		Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές			Διέγερση Συγχυτική κατάσταση Ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία Διαταραχές του νευρικού συστήματος [Δεν Κατατάσσονται Αλλού]	Εγκεφαλική αιμορραγία Εγκεφαλοπάθεια
Καρδιακές διαταραχές			Κολπική μαρμαρυγή
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Πνευμονική αιμορραγία	Αναπνευστική ανεπάρκεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Διάρροια Στοματίτιδα		Γαστρεντερική αιμορραγία Υποπλασία οδόντος*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια		Ίκτερος Διαταραχές του ήπατος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αιμορραγική κυστίτιδα**	Νεφρική διαταραχή	Ολιγουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Βλεννογονίτιδα		Εξασθένιση Οίδημα Πόνος
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση τρανσαμινασών Αύξηση χολερυθρίνης Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης	Αύξηση κρεατίνης	Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο Ουρία αίματος αυξημένη Γ-γλουταμυλτραν-

			σφεράση αυξημένη Σωματικό βάρος αυξημένο
--	--	--	--

\* αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

\*\* συμπεριλαμβάνει αιμορραγική κυστίτιδα που προκλήθηκε από ιογενή λοίμωξη

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η κύρια τοξική δράση είναι έντονη μυελοκαταστολή και πανκυτταροπενία, αλλά μπορεί επίσης να προσβληθούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το ήπαρ, οι πνεύμονες και το γαστρεντερικό σύστημα.

Δεν υπάρχει άλλο γνωστό αντίδοτο για το Busilvex εκτός από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων. Σε απουσία μεταμόσχευσης αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, η συνιστώμενη δόση του Busilvex θα αποτελούσε υπερδοσολογία της βουσουλφάνης. Η αιματολογική κατάσταση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και όλα τα υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται όπως ιατρικά ενδείκνυται.

Υπήρξαν δύο αναφορές ότι η βουσουλφάνη είναι δυνατόν να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, επομένως η αιμοκάθαρση πρέπει να εξετασθεί σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Εφόσον η βουσουλφάνη μεταβολίζεται μέσω της σύζευξής της με γλουταθειόνη, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η χορήγηση γλουταθειόνης.

Επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η υπερδοσολογία του Busilvex θα αυξήσει την έκθεση στη διμεθυλακεταμίδη (DMA). Στον άνθρωπο, οι κύριες τοξικές επιδράσεις ήταν η ηπατοτοξικότητα και η επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Οι μεταβολές στο ΚΝΣ υπερτερούν οιασδήποτε των σοβαρότερων ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία διμεθυλακεταμίδης (DMA). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η αντιμετώπιση θα περιλαμβάνει μέτρα της γενικής υποστηρικτικής φροντίδας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σουλφονούχα αλκύλια, κωδικός ATC: L01AB01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η βουσουλφάνη είναι ένας ισχυρός κυτταροτοξικός παράγων και ένας αλκυλιωτικός παράγων διπλής λειτουργίας. Σε υδατικά μέσα, η απελευθέρωση των μεθανοσουλφονικών ομάδων παράγει καρβονικά ιόντα τα οποία μπορούν να αλκυλιώσουν το DNA, που θεωρείται ότι είναι σημαντικός βιολογικός μηχανισμός για την κυτταροτοξική δράση του.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Busilvex σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη

##### Στους ενήλικες

Η τεκμηρίωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Busilvex σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη στο σχήμα BuCy2 και πριν τη συμβατική ετερόλογη και/ή αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, προκύπτει από δύο κλινικές δοκιμές (OMC-BUS-4 και OMC-BUS-3).

Δύο προοπτικές, μονού σκέλους, ανοικτές, μη ελεγχόμενες μελέτες φάσης II έγιναν σε ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές, η πλειοψηφία των οποίων είχε προχωρημένη νόσο.

Οι ασθενείς που περιελήφθησαν ήταν οξεία λευχαιμία μετά την πρώτη ύφεση, που ήταν στην πρώτη υποτροπή ή στις επόμενες υποτροπές, μετά την πρώτη ύφεση (υψηλού κινδύνου) ή μετά από αποτυχία της θεραπείας εφόδου, χρόνια μυελογενής λευχαιμία σε χρόνιο ή προχωρημένο στάδιο, πρωτογενής ανθεκτική ή ανθεκτική υποτροπιάζουσα νόσος του Hodgkin ή μη Hodgkin λέμφωμα και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Οι ασθενείς έλαβαν δόσεις 0,8 mg/kg βουσουλφάνης ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες για 16 δόσεις συνολικά ακολουθούμενες από κυκλοφωσφαμίδη 60 mg/kg μία φορά ημερησίως επί δύο ημέρες (σχήμα BuCy2).

Στις μελέτες αυτές, οι κύριες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η μυελοκαταστολή, η πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης, η υποτροπή και η επιβίωση.

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν 16/16 δόσεις του σχήματος Busilvex. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με το Busilvex.

Όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν έντονη μυελοκαταστολή. Ο χρόνος που ο Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) ήταν μεγαλύτερος από  $0,5 \times 10^9/l$  ήταν 13 ημέρες (εύρος 9-29 ημέρες) στους ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση (OMC-BUS 4) και 10 ημέρες (εύρος 8-19 ημέρες) στους ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση (OMC-BUS 3). Σε όλους τους αξιολογήσιμους ασθενείς έγινε μεταμόσχευση. Δεν υπάρχει πρωτογενής ή δευτερογενής απόρριψη μοσχεύματος. Στους ασθενείς με ετερόλογη μεταμόσχευση, η συνολική θνησιμότητα καθώς και η χωρίς υποτροπή θνησιμότητα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 100 ημερών μετά τη μεταμόσχευση ήταν (8/61) 13% και (6/61) 10%, αντίστοιχα. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, δεν υπήρξε θάνατος στους ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Busilvex σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη στο σχήμα BuCy4 ή με τη μελφαλάνη στο σχήμα BuMeI πριν από τη συμβατική αλλογενή και/ή αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων προκύπτει από την κλινική δοκιμή F60002 IN 101 G0.

Οι ασθενείς έλαβαν τη δοσολογία που αναφέρεται στην παράγραφο 4.2.

Όλοι οι ασθενείς εκδήλωσαν έντονη μυελοκαταστολή. Ο χρόνος για Απόλυτο Αριθμό Ουδετερόφιλων (ANC) μεγαλύτερο του  $0,5 \times 10^9/l$  ήταν 21 ημέρες (εύρος 12-47 ημέρες) στους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση και 11 ημέρες (εύρος 10-15 ημέρες) στους ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση. Σε όλα τα παιδιά έγινε μεταμόσχευση. Δεν υπάρχει πρωτογενής ή δευτερογενής απόρριψη μοσχεύματος. Το 93% των ασθενών με αλλογενή μεταμόσχευση έδειξαν πλήρη χιμαιρισμό. Δεν υπήρξε θάνατος σχετιζόμενος με το θεραπευτικό σχήμα κατά τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και έως ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση.

#### *Busilvex σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη (FB)*

##### *Στους ενήλικες*

Η τεκμηρίωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Busilvex σε συνδυασμό με τη φλουδαραβίνη (FB) πριν από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, προκύπτει από βιβλιογραφική ανασκόπηση 7 δημοσιευμένων μελετών σε 731 ασθενείς με μυελοειδείς και λεμφοειδείς κακοήθειες, οι οποίες αναφέρουν τη χρήση ενδοβλέβιας βουσουλφάνης που εγχύθηκε μία φορά ημερησίως αντί για τέσσερις δόσεις την ημέρα.

Οι ασθενείς έλαβαν σχήμα προετοιμασίας με βάση τη χορήγηση φλουδαραβίνης ακολουθούμενης αμέσως από εφάπαξ ημερήσια δόση 3,2 mg/kg βουσουλφάνης για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες. Η συνολική δόση βουσουλφάνης ανά ασθενή ήταν μεταξύ 6,4 mg/kg και 9,6 mg/kg.

Ο συνδυασμός FB επέτρεψε επαρκή αφανισμό του μυελού που διαμορφώθηκε από την ένταση του σχήματος προετοιμασίας μέσω τροποποίησης του αριθμού των ημερών έγχυσης βουσουλφάνης. Στην

πλειοψηφία των μελετών, αναφέρθηκε ταχεία και πλήρης ενσωμάτωση του μοσχεύματος στο 80-100% των ασθενών. Η πλειοψηφία των δημοσιεύσεων ανέφερε πλήρη χιμαιρισμό του δότη κατά την ημέρα +30 για το 90-100% των ασθενών. Οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις επιβεβαίωσαν ότι η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε χωρίς απροσδόκητες επιδράσεις.

Είναι διαθέσιμα δεδομένα από μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη φάσης 2, η οποία ολοκληρώθηκε πρόσφατα και περιλαμβάνει 80 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 65 ετών, διαγνωσμένους με διαφορετικές αιματολογικές κακοήθειες που υπέστησαν αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων με σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης FB (3 ημέρες Busilvex). Στη μελέτη αυτή, σε όλους τους ασθενείς, εκτός από έναν, έγινε μεταμόσχευση, κατά μέσο όρο σε 15 (εύρος 10-23) ημέρες μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανάκτησης ουδετερόφιλων κατά την ημέρα 28 ήταν 98,8% (95% CI, 85,7-99,9%). Η μεταμόσχευση των αιμοπεταλίων έγινε κατά μέσο όρο σε 9 (εύρος 1-16) ημέρες μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων. Ο βαθμός Συνολικής Επιβίωσης 2 ετών ήταν 61,9% (95% CI, 51,1-72,7%). Στα 2 χρόνια, η συνολική εμφάνιση NMR ήταν 11,3% (95% CI, 5,5-19,3%) και αυτή της υποτροπής ή της εξέλιξης από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυτάρων ήταν 43,8% (95% CI, 31,1-55,7%). Η εκτίμηση Kaplan-Meier της DFS στα 2 χρόνια ήταν 49,9% (95% CI, 32,6-72,7).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Busilvex έχουν μελετηθεί. Οι πληροφορίες που παρουσιάζονται για τη βιομετατροπή και την αποβολή βασίζονται στην από του στόματος χορηγούμενη βουσουλφάνη.

### Φαρμακοκινητική στους ενήλικες

#### Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης μελετήθηκε σε 124 αξιολογήσιμους ασθενείς μετά από 2-ωρη ενδοφλέβια έγχυση, για ένα σύνολο 16 δόσεων σε τέσσερις ημέρες. Άμεση και πλήρης διαθεσιμότητα της δόσης επιτυγχάνεται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βουσουλφάνης. Παρατηρήθηκαν παρόμοια επίπεδα αίματος όταν συγκρίθηκαν οι συγκεντρώσεις πλάσματος σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν από του στόματος και ενδοφλέβια βουσουλφάνη σε δόσεις 1 mg/kg και 0,8 mg/kg αντίστοιχα. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση που διεξήχθη σε 102 ασθενείς έδειξε χαμηλή διακύμανση μεταξύ των ασθενών (CV=21%) και στον ίδιο ασθενή (CV=12%) κατά την έκθεση στη βουσουλφάνη.

#### Κατανομή

Ο τελικός όγκος κατανομής  $V_z$  κυμάνθηκε μεταξύ 0,62 και 0,85 l/kg.

Οι συγκεντρώσεις βουσουλφάνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι συγκρίσιμες με αυτές του πλάσματος παρόλο που αυτές είναι πιθανώς ανεπαρκείς για αντινεοπλασματική δράση.

Η αναστρέψιμη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 7%, ενώ η μη αναστρέψιμη σύνδεση κυρίως με τη λευκωματίνη ήταν περίπου 32%.

#### Βιομετασχηματισμός

Η βουσουλφάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω σύζευξης με τη γλουταθειόνη (αυτόματα και μέσω της γλουταθειόνης S-τρανσφεράσης). Στη συνέχεια, η συζευγμένη γλουταθειόνη μεταβολίζεται περαιτέρω με οξείδωση στο ήπαρ. Κανένας από τους μεταβολίτες δε θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά είτε στην αποτελεσματικότητα ή στην τοξικότητα.

#### Αποβολή

Η συνολική κάθαρση στο πλάσμα κυμαίνεται από 2,25 - 2,74 ml/λεπτό/kg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται από 2,8 έως 3,9 ώρες.

Περίπου το 30% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα σε 48 ώρες με 1% ως αμετάβλητη βουσουλφάνη. Η αποβολή μέσω των κοπράνων είναι αμελητέα. Η μη αναστρέψιμη σύνδεση με πρωτεΐνες ενδεχομένως εξηγεί τη μη πλήρη ανάκτηση. Η συμβολή των μεταβολιτών με μεγάλο χρόνο ημιζωής δεν αποκλείεται.



### Γραμμικότητα

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βουσουλφάνης έως 1 mg/kg, απεδείχθη η εκθετική αύξηση της βουσουλφάνης ανάλογα με την αύξηση της δοσολογίας.

Σε σύγκριση με το σχήμα που χορηγείται τέσσερις φορές ημερησίως, το σχήμα που χορηγείται μία φορά ημερησίως χαρακτηρίζεται από υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση, απουσία συσσώρευσης φαρμάκου και μεγαλύτερη περίοδο εκκαθάρισης (χωρίς συγκέντρωση κυκλοφορούσας βουσουλφάνης) ανάμεσα σε διαδοχικές χορηγήσεις. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιτρέπει τη σύγκριση σειρών φαρμακοκινητικής που διεξήχθησαν είτε μέσα στην ίδια μελέτη ή μεταξύ μελετών και έδειξε αμετάβλητες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που δεν εξαρτώνται από τη δόση, ανεξαρτήτως της δοσολογίας ή του δοσολογικού σχήματος. Φαίνεται ότι η συνιστώμενη δόση ενδοφλέβιας βουσουλφάνης που χορηγήθηκε είτε ως μεμονωμένη έγχυση (3,2 mg/kg) ή σε 4 ξεχωριστές εγχύσεις (0,8 mg/kg) παρήχε ισοδύναμη ημερήσια έκθεση στο πλάσμα με παρόμοια δια-και ενδοατομική ποικιλότητα. Ως αποτέλεσμα, ο έλεγχος του AUC της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης εντός των θεραπευτικών παραθύρων δεν τροποποιείται και απεικονίστηκε παρόμοια στοχευμένη απόδοση μεταξύ των δύο σχημάτων.

### Συσχέτιση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία για τη βουσουλφάνη, υπάρχει θεραπευτικό παράθυρο AUC μεταξύ 900 και 1500  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$  ανά χορήγηση (ισοδύναμο με ημερήσια έκθεση μεταξύ 3600 και 6000  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ ). Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ενδοφλέβια βουσουλφάνη χορηγούμενη ως 0,80 mg/kg τέσσερις φορές ημερησίως, το 90% των τιμών AUC των ασθενών ήταν κάτω του ανώτερου ορίου AUC (1500  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ ) και τουλάχιστον το 80% ήταν εντός του στοχευόμενου θεραπευτικού παράθυρου (900-1500  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ ). Παρόμοιο ποσοστό στόχευσης επιτεύχθηκε εντός της ημερήσιας έκθεσης των 3600 – 6000  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$  μετά τη χορήγηση 3,2 mg/kg ενδοφλέβιας βουσουλφάνης μία φορά ημερησίως.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια*

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη διαθεσιμότητα της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης δεν έχει αξιολογηθεί.

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη διαθεσιμότητα της ενδοφλέβιας βουσουλφάνης δεν έχει αξιολογηθεί. Ωστόσο, ο κίνδυνος της ηπατικής τοξικότητας μπορεί να είναι αυξημένος σε αυτό τον πληθυσμό.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα για την ενδοφλέβια βουσουλφάνη σε ασθενείς άνω των 60 ετών, δεν προκύπτει επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της βουσουλφάνης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε παιδιά ηλικίας από < 6 μηνών έως 17 ετών, επαληθεύτηκε μία συνεχής ποικιλότητα της κάθαρσης που κυμαίνεται από 2,49 έως 3,92 ml/λεπτό/kg. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμάνθηκε από 2,26 έως 2,52 ώρες.

Οι ποικιλότητες της έκθεσης στο πλάσμα στον οργανισμό των ασθενών καθώς και στον πληθυσμό των ασθενών, ήταν χαμηλότερες από 20% και 10% αντίστοιχα.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού διεξήχθη σε έναν πληθυσμό 205 παιδιών κατάλληλα κατανομημένο ως προς το σωματικό βάρος (3,5 έως 62,5 kg), τα βιολογικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά των νόσων (κακοήθης και μη-κακοήθης), συνεπώς αντιπροσωπευτική της υψηλής ετερογένειας των παιδιών που υπόκεινται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (ΜΑΠΚ). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το σωματικό βάρος ήταν η κύρια συμμεταβλητή για να εξηγηθεί η φαρμακοκινητική ποικιλότητα της βουσουλφάνης σε παιδιά πέρα από την επιφάνεια σώματος ή την ηλικία.

Η συνιστώμενη δοσολογία για παιδιά, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην παράγραφο 4.2, επέτρεψε σε πάνω από 70% έως 90% των παιδιών  $\geq 9$  kg να επιτύχουν το θεραπευτικό παράθυρο (900-1500  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ ). Ωστόσο, υψηλότερη ποικιλότητα παρατηρήθηκε σε παιδιά < 9 kg, η οποία οδήγησε σε επίτευξη του θεραπευτικού παραθύρου (900-1500  $\mu\text{mol/L.λεπτό}$ ) από το 60% των

παιδιών. Για το 40% των παιδιών < 9 kg εκτός στόχου, η AUC ήταν εξίσου κατανομημένη είτε κάτω είτε πάνω από τα στοχευμένα όρια, δηλ. 20% για κάθε ένα < 900 και > 1500 μmol/L.λεπτό μετά από 1 mg/kg. Από αυτή την άποψη, για παιδιά < 9 kg, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων βουσουλφάνης στο πλάσμα (παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκου) για προσαρμογή της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη στοχευμένη απόδοση της βουσουλφάνης, ιδιαίτερα σε πάρα πολύ μικρά παιδιά και νεογνά.

#### Συσχέτιση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής:

Η επιτυχής ανάκαμψη μυελού που επιτεύχθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά τις δοκιμές φάσης II υποδηλώνει την καταλληλότητα των στοχευμένων επιπέδων της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC). Η εμφάνιση φλεβοοποφρακτικής νόσου δε συσχετίστηκε με την παρατεταμένη έκθεση. Συσχέτιση ΦΚ/ΦΔ παρατηρήθηκε μεταξύ της στοματίτιδας και της περιοχής υπό την καμπύλη (AUC) σε ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση καθώς και μεταξύ της αύξησης της χολερυθρίνης και της AUC κατά την ανάλυση που περιλάμβανε ασθενείς με αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η βουσουλφάνη είναι μεταλλαξιογόνος και κλαστογόνος ουσία. Η βουσουλφάνη προκάλεσε μεταλλάξεις στη *Salmonella typhimurium*, στη *Drosophila melanogaster* και στη βρώμη. Η βουσουλφάνη προκάλεσε χρωμοσωμιακές μεταβολές *in vitro* (σε κύτταρα τρωκτικών και ανθρώπου) και *in vivo* (τρωκτικά και άνθρωποι). Ποικιλία χρωμοσωμιακών αλλοιώσεων έχει παρατηρηθεί σε κύτταρα από ασθενείς που έλαβαν από του στόματος βουσουλφάνη.

Η βουσουλφάνη ανήκει σε μία κατηγορία ουσιών που με βάση τον μηχανισμό της δράσης τους είναι δυνητικά καρκινογόνες. Με βάση τα δεδομένα στον άνθρωπο, η βουσουλφάνη έχει ταξινομηθεί από την IARC ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Ο Π.Ο.Υ. συμπέρανε ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στη βουσουλφάνη και του καρκίνου. Τα διαθέσιμα δεδομένα στα ζώα υποστηρίζουν την πιθανή καρκινογόνο δράση της βουσουλφάνης. Η ενδοφλέβια χορήγηση βουσουλφάνης σε επίμυες αυξάνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του θύμου αδένος και των ωοθηκών.

Η βουσουλφάνη είναι τερατογόνος σε αρουραίους, ποντικούς και κουνέλια. Οι δυσπλασίες και ανωμαλίες που προκαλεί περιλαμβάνουν σημαντικές μεταβολές του μυοσκελετικού συστήματος, αύξηση του σωματικού βάρους και του μεγέθους. Σε εγκύους αρουραίους η βουσουλφάνη προκαλεί στειρότητα τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς απογόνους λόγω της απουσίας βλαστικών κυττάρων στους όρχεις και στις ωοθήκες. Η βουσουλφάνη έχει δείξει ότι προκαλεί στειρότητα στα τρωκτικά. Η βουσουλφάνη προκαλεί εξασθένηση στα ωοκύτταρα των θηλυκών αρουραίων και στειρότητα στους άρρενες αρουραίους καθώς και στους κρικητούς.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις DMA προκαλούν σημεία ηπατοτοξικότητας με πρώτη ένδειξη τις αυξήσεις των κλινικών ενζύμων στον ορό, ακολουθούμενη από ιστοπαθολογικές μεταβολές στα ηπατικά κύτταρα. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν νέκρωση του ήπατος και άπαξ υψηλή έκθεση στη DMA μπορεί να προκαλέσει καταστροφή του ήπατος.

Η DMA είναι τερατογόνος στους αρουραίους. Δόσεις των 400 mg/kg/ημέρα DMA χορηγούμενες κατά την οργανογένεση προκάλεσαν σημαντικές ανωμαλίες στην ανάπτυξη. Οι δυσπλασίες περιλαμβάνουν σοβαρές καρδιακές και/ή σημαντικές αγγειακές ανωμαλίες: κοινός αρτηριακός κορμός και απουσία αρτηριακού πόρου, στένωση αυλού αορτής του πνευμονικού στελέχους και των πνευμονικών αρτηριών, ενδοκοιλιακές ανωμαλίες της καρδιάς. Άλλες συχνές ανωμαλίες περιλαμβάνουν υπερωϊοσχιστία, ανα σάρκα και σκελετικές ανωμαλίες των σπονδύλων και των πλευρών. Η DMA μειώνει τη γονιμότητα στα αρσενικά και θηλυκά τρωκτικά. Άπαξ υποδόρια δόση 2,2 g/kg χορηγούμενη κατά την 4<sup>η</sup> ημέρα της περιόδου κύησης διέκοψε την εγκυμοσύνη στο 100% των δοκιμών που έγιναν σε κρικητούς. Στους αρουραίους, ημερήσια δόση 450 mg/kg DMA χορηγούμενης στους αρουραίους επί εννέα ημέρες, προκάλεσε αδρανοποίηση της σπερματογένεσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Διμεθυλακεταμίδη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μη χρησιμοποιείτε πολυκαρβονικές σύριγγες με το Busilvex.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Φιαλίδια: 3 χρόνια

#### Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά τη διάλυση σε γλυκόζη 5% ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα έχει αποδειχθεί για:

- 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) μετά την αραιώση, όταν φυλάσσεται στους  $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ .
- 12 ώρες μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους  $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ , ακολουθούμενες από 3 ώρες φύλαξης στους  $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν είναι μεγαλύτεροι από αυτούς που αναφέρονται στις ανωτέρω συνθήκες, όταν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί κάτω από ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη**

Φυλάσσεται σε ψυγείο ( $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ )

Μην καταψύχετε το αραιωμένο διάλυμα.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

10 ml συμπυκνωμένου διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, σε διαυγή γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) με βουτυλικό ελαστικό πάμα επικαλυμμένο από ένα εφαρμοζόμενο μωβ κάλυμα (flip-off) αλουμινίου.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 8 (2 συσκευασίες των 4) φιαλίδια.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Παρασκευή του Busilvex

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες σωστού χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμάκων.

Όλες οι διαδικασίες μεταφοράς απαιτούν αυστηρή τήρηση άσηπτων τεχνικών, κατά προτίμηση με χρήση καλύμματος ασφάλειας κάθετης νηματικής ροής.

Όπως με άλλες κυτταροτοξικές ουσίες, πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος Busilvex:

- Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού.
- Εάν το Busilvex ή το αραιωμένο διάλυμα Busilvex έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πλύντε τα αμέσως και πολύ καλά με νερό.

#### Υπολογισμός της ποσότητας του Busilvex που πρόκειται να αραιωθεί και του διαλύτη

Το Busilvex πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Η ποσότητα του διαλύτη πρέπει να είναι 10 φορές ο όγκος του Busilvex εξασφαλίζοντας ότι η τελική συγκέντρωση βουσουλφάνης παραμένει περίπου 0,5 mg/ml. Για παράδειγμα:  
για έναν ασθενή Y kg βάρους σώματος:

Η ποσότητα του Busilvex και του διαλύτη που πρόκειται να χορηγηθεί υπολογίζεται ως εξής:  
για έναν ασθενή με Y kg βάρους σώματος:

- Ποσότητα του Busilvex

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times \Delta \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvex προς διάλυση}$$

Y: σωματικό βάρος του ασθενή σε kg

Δ : δόση του Busilvex (βλέπε παράγραφο 4.2)

- Ποσότητα διαλύτη:

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

Για να ετοιμασθεί το τελικό διάλυμα για έγχυση προσθέστε (A) ml Busilvex σε (B) ml διαλύτη (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%).

#### Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Το Busilvex πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με τη χρήση στείρων τεχνικών μεταφοράς. Χρησιμοποιώντας μη πολυκαρβονική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα:

- ο υπολογισμένος όγκος Busilvex πρέπει να ληφθεί από το φιαλίδιο.
  - το περιεχόμενο της σύριγγας πρέπει να μεταφερθεί σε ενδοφλέβιο σάκο (ή σύριγγα) που ήδη περιέχει την υπολογισμένη ποσότητα του διαλύτη που έχει επιλεγεί. Το Busilvex πρέπει πάντα να προστίθεται στον διαλύτη, όχι ο διαλύτης στο Busilvex. Το Busilvex δεν πρέπει να τοποθετηθεί σε ενδοφλέβιο σάκο που δεν περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειχθεί πολύ καλά αναστρέφοντας αρκετές φορές.

Μετά την αραιώση, 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,5 mg βουσουλφάνης.

Το αραιωμένο Busilvex είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

### Οδηγίες χρήσης

Πριν και μετά από κάθε έγχυση, ξεπλύντε τη γραμμή του εντός της φλεβός καθετήρα με περίπου 5 ml χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Το φαρμακευτικό προϊόν που απέμεινε στο σύστημα σωλήνων χορήγησης δεν πρέπει να ξεπλένεται, καθώς η ταχεία έγχυση του Busilvex δεν έχει δοκιμασθεί και δε συνιστάται.

Η συνολική δόση Busilvex που έχει συνταγογραφηθεί πρέπει να δοθεί μέσα σε δύο ή τρεις ώρες ανάλογα με το σχήμα προετοιμασίας.

Μικροί όγκοι μπορούν να χορηγηθούν πλέον των 2 ωρών χρησιμοποιώντας ηλεκτρικές σύριγγες. Σε αυτή τη περίπτωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστήματα έγχυσης με ελάχιστο κενό χώρο (π.χ. 0,3-0,6 ml), ο οποίος πληρούται με διάλυμα του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από την έναρξη της κανονικής έγχυσης του Busilvex και μετά ξεπλένεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Το Busilvex δεν πρέπει να εγχέεται συγχρόνως με άλλο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πολυκαρβονικές σύριγγες με το Busilvex.

Για μία χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα χωρίς σωματίδια.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pierre Fabre Médicament  
45, Place Abel Gance  
F-92654 Boulogne Billancourt Cedex  
France

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/03/254/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιουλίου 2003  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιουλίου 2008

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

MM/EEEE

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ), ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pierre Fabre Médicament Production  
Site Aquitaine Pharm International  
Avenue du Béarn -Idron  
F-64320  
Γαλλία

**B ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΕ BLUE BOX**

{Κουτί που περιέχει 8 φιαλίδια των 10 ml}

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Busilvex 6 mg/ml συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση βουσουλφάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης και αποδίδει 0,5 mg/ml βουσουλφάνης μετά την αραίωση.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει Διμεθυλακεταμίδη και Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Πολυσυσκευασία: 8 (2 συσκευασίες των 4) φιαλίδια των 10 ml  
60 mg ανά φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση (IV)  
Πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ**

Κυτταροτοξικό: χειριστείτε με προσοχή.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου φαρμάκου

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pierre Fabre Médicament  
45, place Abel Gance  
F-92654 Boulogne Billancourt cedex  
France

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/03/254/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μη συμπεριληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**PC: {αριθμός}**

**SN: {αριθμός}**

**NN: {αριθμός}**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

{κουτί που περιέχει 4 φιαλίδια των 10 ml}

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Busilvex 6 mg/ml  
βουσουλφάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

60 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Συμπυκνωμένο διάλυμα  
4 φιαλίδια των 10 ml. Τα συστατικά της πολυσυσκευασίας δεν μπορούν να πωλούνται μεμονωμένα.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση (IV)  
Πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/03/254/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μη συμπεριληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

{φιαλίδιο των 10 ml από γυαλί τύπου I}

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Busilvex 6 mg/ml στείρο συμπυκνωμένο διάλυμα  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

60 mg/10 ml

**6. ΛΟΙΠΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Busilvex 6 mg/ml, συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση busulfan

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

- 1 Τι είναι το Busilvex και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Busilvex
- 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Busilvex
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Busilvex
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Busilvex και ποια είναι η χρήση του**

Το Busilvex περιέχει τη δραστική ουσία βουσουλφάνη που ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αλκυλιούντες παράγοντες. Το Busilvex καταστρέφει τον μυελό των οστών πριν από τη μεταμόσχευση.

Το Busilvex χρησιμοποιείται στους ενήλικες, νεογέννητα βρέφη, παιδιά και εφήβους, ως **αγωγή πριν από τη μεταμόσχευση**.

Στους ενήλικες το Busilvex χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη ή τη φλουδαραβίνη.

Στα νεογέννητα βρέφη, παιδιά και εφήβους το Busilvex χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφαμίδη ή τη μελφαλάνη.

Θα λάβετε αυτή την αγωγή προετοιμασίας πριν τη λήψη μοσχεύματος μυελού των οστών ή αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Busilvex**

##### **Μη χρησιμοποιήσετε το Busilvex:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βουσουλφάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Busilvex που αναφέρονται στην παράγραφο 6,
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή σκέφτεστε να μείνετε έγκυος.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Το Busilvex είναι ένα ισχυρό κυτταροτοξικό φάρμακο που η δράση του προκαλεί πολύ μεγάλη μείωση των κυττάρων του αίματος. Στη συνιστώμενη δοσολογία, αυτό αποτελεί και το επιθυμητό αποτέλεσμα. Επομένως, θα πρέπει να υπάρχει προσεκτική ιατρική επίβλεψη. Η χρήση του Busilvex είναι πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο να εμφανισθεί άλλη κακοήθεια στο μέλλον.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ, τα νεφρά, την καρδιά ή τους πνεύμονες,
- εάν έχετε ιστορικό σπασμών,
- εάν παίρνετε αυτή τη περίοδο και άλλα φάρμακα.

**Μπορεί να εμφανιστούν περιπτώσεις σχηματισμού θρόμβων αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), με υψηλή δόση της θεραπείας σας σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.**

### **Άλλα φάρμακα και Busilvex**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δε σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Το Busilvex μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερη προσοχή θα λαμβάνεται εάν χρησιμοποιείτε ιτρακοναζόλη και μετρονιδαζόλη (χρησιμοποιείται σε διάφορους τύπους λοιμώξεων) ή κετοβεμιδόνη (χορηγείται στην αντιμετώπιση του πόνου), διότι μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συνιστάται προσοχή στη λήψη παρακεταμόλης 72 ώρες πριν ή κατά τη διάρκεια της χορήγησης Busilvex.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ρωτήστε τον γιατρό σας πριν από τη λήψη θεραπείας με Busilvex. Οι γυναίκες δεν πρέπει να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Busilvex και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι γυναίκες πρέπει να σταματήσουν να θηλάζουν πριν αρχίσουν τη θεραπεία τους με Busilvex.

Θα πρέπει να λαμβάνεται επαρκής αντισυλληπτική προφύλαξη όταν κάποιος από το ζεύγος λαμβάνει Busilvex.

Μετά την αγωγή με βουσουλφάνη, μπορεί να μην είναι δυνατόν πλέον να μείνετε έγκυος (στειρότητα). Εάν ενδιαφέρεστε να αποκτήσετε παιδιά, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία. Το Busilvex μπορεί επίσης να προκαλέσει συμπτώματα εμμηνόπαυσης και σε προ-εφηβικά κορίτσια μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση της εφηβείας.

Συνιστάται σε άνδρες υπό αγωγή με Busilvex να μην τεκνοποιούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Busilvex**

### **Δόση και χορήγηση:**

Η δόση του Busilvex θα υπολογίζεται σύμφωνα με το σωματικό σας βάρος.

#### Στους ενήλικες:

- *Busilvex σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη:* Η συνιστώμενη δόση του Busilvex είναι 0,8 mg/kg
- Κάθε έγχυση θα διαρκεί 2 ώρες
- Το Busilvex θα χορηγείται κάθε 6 ώρες για 4 συνεχόμενες ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση

#### *Busilvex σε συνδυασμό με φλουδαραβίνη:*

- Η συνιστώμενη δόση του Busilvex είναι 3,2 mg/kg
- Κάθε έγχυση θα διαρκεί 3 ώρες
- Το Busilvex θα χορηγείται μία φορά ημερησίως για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση

#### Στα νεογέννητα βρέφη, παιδιά και εφήβους (0 έως 17 ετών):

Η συνιστώμενη δόση του Busilvex σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή μελφαλάνη βασίζεται στο σωματικό σας βάρος και ποικίλει μεταξύ 0,8 και 1,2 mg/kg.

- Το Busilvex θα χορηγείται κάθε 6 ώρες για 4 συνεχόμενες ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση.

### **Φάρμακα πριν τη λήψη Busilvex:**

Πριν από τη λήψη του Busilvex, θα πάρετε

- αντιεπιληπτικά φάρμακα για την πρόληψη σπασμών (φαινυτοΐνη ή βενζοδιαζεπίνες) και
- αντιεμετικά φάρμακα για την πρόληψη έμετου.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με Busilvex ή της διαδικασίας της μεταμόσχευσης μπορεί να περιλαμβάνουν μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος (προσδοκόμενη δράση του φαρμάκου για να σας προετοιμάσει για τη μεταμόσχευση), λοίμωξη, ηπατικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης ηπατικής φλέβας, νόσο μοσχεύματος προς ξενιστή (το μόσχευμα επιτίθεται στον οργανισμό σας) και πνευμονικές επιπλοκές. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τον αριθμό των αιματοκυττάρων καθώς και τα ένζυμα του ήπατος για την ανίχνευση και αντιμετώπιση αυτών των συμβάντων.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):**

**Αίμα:** μείωση των κυκλοφορούντων κυττάρων του αίματος (ερυθρών και λευκών) και των αιμοπεταλίων. **Λοιμώξεις. Νευρικό σύστημα:** αϋπνία, άγχος, ζάλη και κατάθλιψη. **Θρέψη:** απώλεια όρεξης, μειωμένο μαγνήσιο, ασβέστιο, κάλιο, φώσφορο, λευκοματίνη στο αίμα και αύξηση σακχάρου του αίματος. **Καρδιακό:** αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση ή μείωση της αρτηριακής πίεσης, αγγειοδιαστολή (κατάσταση αυξημένης διαμέτρου των αιμοφόρων αγγείων) και θρόμβοι του αίματος. **Αναπνευστικό:** κομμένη αναπνοή, ρινικές εκκρίσεις (ρινίτιδα), έλκος του φάρυγγα, βήχας, λόξυγκας, αιμορραγία από τη μύτη, μη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα. **Γαστρεντερικό:** ναυτία, φλεγμονή του βλενογόνου του στόματος, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, καούρα, δυσφορία έδρας, υγρό στην κοιλιά. **Ήπαρ:** διόγκωση ήπατος, ίκτερος, αποκλεισμός ηπατικής φλέβας. **Δέρμα:** εξάνθημα, φαγούρα, απώλεια μαλλιών. **Μύες και οστά:** πόνος στην πλάτη, τους μύες και τις αρθρώσεις. **Νεφρά:** αύξηση αποβολής κρεατινίνης, δυσφορία κατά την ούρηση, μειωμένη αποβολή ούρων και αίμα στα ούρα. **Γενικά:** πυρετός, πονοκέφαλος, αδυναμία, ρίγη, πόνος, αλλεργική αντίδραση, οίδημα, γενικός πόνος ή φλεγμονή στην περιοχή της ένεσης, πόνος στο στήθος, φλεγμονή του βλενογόνου. **Εξετάσεις:** αύξηση ηπατικών ενζύμων και αύξηση βάρους.

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):**

**Νευρικό σύστημα:** σύγχυση, διαταραχές του νευρικού συστήματος. **Θρέψη:** χαμηλό νάτριο αίματος. **Καρδιακό:** αλλαγές και ανωμαλίες της καρδιακής συχνότητας, κατακράτηση υγρού ή φλεγμονή γύρω από την καρδιά, μείωση καρδιακής παροχής. **Αναπνευστικό:** αύξηση του ρυθμού αναπνοής, αναπνευστική ανεπάρκεια, κυψελιδικές αιμορραγίες, άσθμα, ατελεκτασία των μικρών περιοχών του πνεύμονα, υγρό γύρω από τους πνεύμονες. **Γαστρεντερικό:** φλεγμονή του βλενογόνου του οισοφάγου, παράλυση του εντέρου, αιματέμεση. **Δέρμα:** διαταραχές χρώσης του δέρματος, ερυθρότητα δέρματος, απολέπιση δέρματος. **Νεφρά:** αύξηση ποσότητας αζωτούχων συστατικών στην κυκλοφορία του αίματος, μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική διαταραχή.

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):**

**Νευρικό σύστημα:** παραλήρημα, νευρικότητα, ψευδαισθήσεις, διέγερση, μη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, εγκεφαλική αιμορραγία και σπασμοί. **Καρδιακό:** θρόμβωση μηριαίας αρτηρίας, έκτακτοι καρδιακοί παλμοί, μείωση της καρδιακής συχνότητας, διαφυγή υγρών από τα τριχοειδή (μικρά αιμοφόρα αγγεία). **Αναπνευστικό:** μείωση της οξυγόνωσης του αίματος. **Γαστρεντερικό:** αιμορραγία στο στομάχι και/ή στο έντερο.

### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

Δυσλειτουργία γεννητικών αδένων.

Διαταραχές του φακού συμπεριλαμβανομένης της θολερότητας του φακού του ματιού (καταρράκτης) και της θαμπής όρασης (λέπτυνση του κερατοειδούς).

Συμπτώματα εμμηνόπαυσης και στειρότητα θήλεος.

Εγκεφαλικό απόστημα, Φλεγμονή του δέρματος, γενικευμένη λοίμωξη.

Ηπατικές διαταραχές.

Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση στο αίμα.

Αυξημένο ουρικό οξύ και αυξημένη ουρία στο αίμα.

Ατελής ανάπτυξη των δοντιών.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών** Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Busilvex

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.

*Μη ανοιγμένα φιαλίδια:*

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

*Αραιωμένο διάλυμα:*

Η χημική και φυσική σταθερότητα για χρήση μετά τη αραιώση σε γλυκόζη 5% ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα έχει αποδειχθεί για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 20°C±5°C ή 12 ώρες μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 2°C-8°C, ακολουθούμενες από 3 ώρες φύλαξης στους 20°C±5°C (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Μην καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Busilvex

- Η δραστική ουσία είναι η βουσουλφάνη. Ένα ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 6 mg βουσουλφάνης (60 mg στο φιαλίδιο). Μετά την αραιώση: ένα ml διαλύματος περιέχει περίπου 0,5 mg βουσουλφάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι διμεθυλακεταμίδη και πολυαιθυλενογλυκόλη 400.

### Εμφάνιση του Busilvex και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Busilvex αποτελείται από ένα συμπυκνωμένο διάλυμα για έγχυση και περιέχεται σε άχρωμα γυάλινα φιαλίδια που κάθε ένα περιέχει 60 mg βουσουλφάνης.

Το Busilvex διατίθεται σε πολυσυσκευασίες αποτελούμενες από 2 συσκευασίες που η καθεμία περιέχει 4 φιαλίδια.

Μετά την αραιώση, το Busilvex είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

**Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**  
Pierre Fabre Médicament  
45, place Abel Gance  
F-92654 Boulogne-Billancourt cedex  
France

**Παραγωγός**  
Pierre Fabre Médicament Production, site Aquitaine Pharm International  
Avenue du béarn  
F-64320 Idron  
France

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**  
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

<----->  
Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

## **ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ**

**Busilvex 6 mg/ml συμπυκνωμένο διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
Βου σουλφάνη

Παρακαλώ διαβάστε τις παρούσες οδηγίες πριν την παρασκευή και χορήγηση του Busilvex.

### **1. ΕΜΦΑΝΙΣΗ**

Το Busilvex διατίθεται ως διαυγές άχρωμο διάλυμα σε διαυγή γυάλινα φιαλίδια (τύπου I) των 10 ml. Το Busilvex πρέπει να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

### **2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΣΦΑΛΗ ΧΕΙΡΙΣΜΟ**

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαδικασίες σωστού χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμάκων.

Όλες οι διαδικασίες μεταφοράς απαιτούν αυστηρή τήρηση άσηπτων τεχνικών, κατά προτίμηση με χρήση καλύμματος ασφάλειας κάθετης νηματικής ροής.

Όπως και με άλλες κυτταροτοξικές ουσίες, πρέπει να δίνεται προσοχή στον χειρισμό και την παρασκευή του διαλύματος Busilvex:

- Συνιστάται η χρήση γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού.
- Εάν το Busilvex ή το αραιωμένο διάλυμα Busilvex έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πλύντε τα αμέσως και πολύ καλά με νερό.

### Υπολογισμός της ποσότητας του Busilvex που πρόκειται να αραιωθεί και του διαλύτη

Το Busilvex πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.

Η ποσότητα του διαλύτη πρέπει να είναι 10 φορές ο όγκος του Busilvex εξασφαλίζοντας ότι η τελική συγκέντρωση βουσουλφάνης παραμένει περίπου 0,5 mg/ml.

Η ποσότητα του Busilvex και του διαλύτη που πρόκειται να χορηγηθεί θα υπολογίζεται ως εξής: για έναν ασθενή με Y kg βάρος σώματος:

- Ποσότητα του Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times \Delta \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml Busilvex προς διάλυση}$$

Y: σωματικό βάρος του ασθενή σε kg

Δ: δόση του Busilvex (βλέπε ΠΧΠ παράγραφο 4.2)

- Ποσότητα διαλύτη:

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

Για να ετοιμασθεί το τελικό διάλυμα για έγχυση, προσθέστε (A) ml Busilvex σε (B) ml διαλύτη (χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%).

### Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Το Busilvex πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, με τη χρήση στείρων τεχνικών μεταφοράς.

- Χρησιμοποιώντας μη πολυκαρβονική σύριγγα με προσαρμοσμένη βελόνα:
  - ο υπολογισμένος όγκος Busilvex πρέπει να ληφθεί από το φιαλίδιο.
  - το περιεχόμενο της σύριγγας πρέπει να μεταφερθεί σε ενδοφλέβιο σάκο (ή σύριγγα) που ήδη περιέχει την υπολογισμένη ποσότητα του διαλύτη που έχει επιλεγεί. Το Busilvex πρέπει πάντα να προστίθεται στον διαλύτη, όχι ο διαλύτης στο Busilvex. Το Busilvex δεν πρέπει να τοποθετηθεί σε ενδοφλέβιο σάκο που δεν περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμειχθεί πολύ καλά αναστρέφοντας αρκετές φορές.

Μετά την αραιώση, 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 0,5 mg βουσουλφάνης.

Το αραιωμένο Busilvex είναι ένα διαυγές άχρωμο διάλυμα.

### Οδηγίες χρήσης

Πριν και μετά από κάθε έγχυση, ξεπλύντε τη γραμμή του εντός της φλεβός καθετήρα με περίπου 5 ml χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Το φαρμακευτικό προϊόν που απέμεινε στο σύστημα σωλήνων χορήγησης δεν πρέπει να ξεπλένεται, καθώς η ταχεία έγχυση του Busilvex δεν έχει δοκιμασθεί και δε συνιστάται.

Η συνολική δόση Busilvex που έχει συνταγογραφηθεί πρέπει να δοθεί μέσα σε δύο ή τρεις ώρες, ανάλογα με το σχήμα προετοιμασίας.

Μικροί όγκοι μπορούν να χορηγηθούν πλέον των 2 ωρών χρησιμοποιώντας ηλεκτρικές σύριγγες. Σε αυτή τη περίπτωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστήματα έγχυσης με ελάχιστο κενό χώρο (π.χ. 0,3-0,6 ml), ο οποίος πληρούται με διάλυμα του φαρμάκου πριν την έναρξη της κανονικής έγχυσης του Busilvex και μετά ξεπλένεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζη (5%) ενέσιμο διάλυμα.

Το Busilvex δεν πρέπει να εγχέεται συγχρόνως με άλλο ενδοφλέβιο διάλυμα.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πολυκαρβονικές σύριγγες με το Busilvex.

Για μία χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα χωρίς σωματίδια.

#### Συνθήκες φύλαξης

*Μη ανοιγμένα φιαλίδια:*

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

*Αραιωμένο διάλυμα:*

Η χημική και φυσική σταθερότητα για χρήση μετά τη αραιώση σε γλυκόζη 5% ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα έχει αποδειχθεί για 8 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 20°C ± 5°C ή 12 ώρες μετά την αραιώση όταν φυλάσσεται στους 2°C-8°C, ακολουθούμενες από 3 ώρες φύλαξης στους 20°C ± 5°C (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης).

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

### **3. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΑΠΟΡΡΙΨΗ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φάρμακα.



**Παράρτημα IV**  
**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις ΕΠΠΑ για τη βουσουλφάνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Ενόψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην υπό εξέταση ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βουσουλφάνη ήταν δικαιολογημένη.

Έχουν δημοσιευθεί αθροιστικά επτά βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με διαταραχές της οδοντικής ανάπτυξης. Σε ένα άρθρο μελετήθηκε ο ρόλος της βουσουλφάνης σε νεαρούς αρουραίους που είχε ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική ανάπτυξη της οδοντικής ρίζας. Μια ανασκόπηση δύο περιπτώσεων διαταραχών ανοσοανεπάρκειας που έλαβαν θεραπεία με βουσουλφάνη και κυκλοφωσφαμίδη στις οποίες παρασχέθηκε οδοντιατρική ορθοδοντική θεραπεία. Επιπρόσθετα παρουσιάζονται 2 αναφορές περιστατικών υποπλασίας μόνιμου οδοντικού σπέρματος. Μια ανασκόπηση αξιολόγησε τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κυτταροτοξικής θεραπείας καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η αγενεσία των δοντιών ήταν πιο διαδεδομένη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βουσουλφάνη και κυκλοφωσφαμίδη. Μια μελέτη 81 ασθενών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βουσουλφάνη είναι τόσο τοξική όσο η ακτινοβολία ολόκληρου του σώματος στην πρόκληση διαταραχών της ανάπτυξης των δοντιών. Τέλος, μια μελέτη για παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ανωμαλιών στον σχηματισμό των δοντιών σε παιδιατρικούς καρκίνους κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ομάδα υψηλού κινδύνου αγενεσίας των δοντιών ήταν συμμετέχοντες με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων κάτω των 4 ετών. Από την αξιολόγηση των εν λόγω άρθρων, επιβεβαιώνεται η αιτιότητα της βουσουλφάνης στην ανάπτυξη της οδοντικής υποπλασίας. Ως εκ τούτου, "υποπλασία οδόντος" θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες του προϊόντος και για τις δύο φαρμακευτικές μορφές.

Έχει αναφερθεί αλληλεπίδραση μεταξύ της βουσουλφάνης και της μετρονιδαζόλης σε βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και σε περιστατικά μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος η μελέτη αυτής της αλληλεπίδρασης σε τρεις ομάδες των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία προφύλαξης με μετρονιδαζόλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουσουλφάνη, σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν μετρονιδαζόλη. Ως εκ τούτου, αυτή η αλληλεπίδραση πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες του προϊόντος και για τις δύο φαρμακευτικές μορφές.

Το σήμα που αφορά την αλληλεπίδραση με τη δεφερασιρόξη έχει αναιρεθεί και μπορεί να κλείσει. Αυτό το σήμα είχε ανοιχθεί βασίζόμενο σε μια μεμονωμένη βιβλιογραφική αναφορά και δεν έχουν αναφερθεί επιπρόσθετες περιπτώσεις. Δεν υπάρχει φαρμακοκινητική ερμηνεία που να δικαιολογεί αυτήν την αλληλεπίδραση. Τα σήματα που αφορούν από του στόματος σκευάσματα βουσουλφάνης και κίνδυνο ηπατικής φλεβο-αποφρακτικής νόσου σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ακτινοβολία / χημειοθεραπεία / Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Προγονικών Κυττάρων (HSCT), στειρότητα, θεραπεία υπερδοσολογίας, μπορούν να κλείσουν. Οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται στις αντίστοιχες εθνικές διαδικασίες.

Ο ΚΑΚ του Busilvex® έχει απαντήσει στο ερώτημα για «θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια» (TMA) μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) που ζητήθηκε ως συμπληρωματική πληροφορία. Έχει πραγματοποιηθεί μια αθροιστική ανασκόπηση της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων και ασφάλειας. Η εμφάνιση TMA είναι πολυπαραγοντική και η ενδοφλέβια βουσουλφάνη από μόνη της δεν μπορεί να θεωρηθεί ως ο κυρίως παράγοντας στην ανάπτυξη αυτής της αντίδρασης. Μελέτες κυρίως από τη βιβλιογραφία έχουν δείξει ότι υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας βουσουλφάνης σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα στη θεραπεία προετοιμασίας προηγούμενης HCT θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των TMA. Συμπερασματικά, η βουσουλφάνη θα μπορούσε να είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου της ανάπτυξης των TMA και μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ του Busilvex® θεωρείται αιτιολογημένη.

Η προειδοποίηση για TMA μετά HCT εφαρμόζεται μόνο σε μία φαρμακευτική μορφή: την ενδοφλέβια. Περιπτώσεις TMA μετά από υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας βουσουλφάνης σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, ως θεραπεία προετοιμασίας προηγούμενης HCT, έχουν παρατηρηθεί μετά από αναθεώρηση της βιβλιογραφίας και των περιπτώσεων που ανακτώνται από τη βάση δεδομένων ασφαλείας της εταιρείας. Δεν υπάρχουν περιπτώσεις με την από του στόματος βουσουλφάνη.

Το προφίλ οφέλους-κινδύνου του προϊόντος παραμένει θετικό για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

**Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βουσουλφάνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία βουσουλφάνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας (-ών) κυκλοφορίας.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC