

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Busulfan Accord, 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.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Busulfan Accord z następczym podaniem cyklofosfamidu (BuCy2) jest wskazane w leczeniu kondycjonującym przed klasycznym przeszczepieniem komórek progenitorowych układu krwiotwórczego (HPCT) u dorosłych pacjentów, jeśli takie skojarzenie jest uznane za najlepszą dostępną opcję terapeutyczną.

Stosowanie produktu leczniczego Busulfan Accord z następczym podaniem fludarabiny (FB) jest wskazane w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem komórek progenitorowych układu krwiotwórczego (HPCT) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do schematu kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC).

Stosowanie produktu leczniczego Busulfan Accord z następczym podaniem cyklofosfamidu (BuCy4) lub melfalanu (BuMel) jest wskazane w leczeniu kondycjonującym przed standardowym przeszczepieniem komórek progenitorowych szpiku (HPCT) u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy Busulfan Accord podaje się przed wykonaniem zabiegu przeszczepienia komórek progenitorowych układu krwiotwórczego (HPCT).

Dawkowanie

Busulfan Accord w połączeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Dorośli

Zalecana dawka i schemat podawania:

- 0,8 mg/kg mc. busulfanu w dwugodzinnym wlewie co 6 godzin przez 4 kolejne dni, łącznie 16 dawek;

- następnie cyklofosfamid w dawce 60 mg/kg mc./dobę przez 2 dni; rozpoczęcie podawania po upływie co najmniej 24 godzin od podania 16-tej dawki produktu leczniczego Busulfan Accord (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (od 0 do 17 lat)

Zalecana dawka produktu leczniczego Busulfan Accord wynosi:

<u>Rzeczywista masa ciała (kg)</u>	<u>Busulfan Accord - dawka w mg/kg</u>
< 9	1,0
9 do < 16	1,2
16 do 23	1,1
> 23 do 34	0,95
> 34	0,8

Następnie:

- cyklofosfamid w 4 cyklach w dawce 50 mg/kg mc. (BuCy4) lub
 - melfalan w pojedynczej dawce 140 mg/m² pc. (BuMel);
- roponoczęcie podawania po upływie co najmniej 24 godzin od podania 16. dawki produktu leczniczego Busulfan Accord (patrz punkt 4.5).

Busulfan Accord podaje się we wlewie trwającym 2 godziny, co 6 godzin przez 4 kolejne dni, łącznie 16 dawek, przed podaniem cyklofosfamidu lub melfalanu i przeszczepieniem komórek progenitorowych układu krwiotwórczego (HPCT).

Osoby w podeszłym wieku

Pacjentów w wieku powyżej 50 lat (n=23) skutecznie leczono produktem leczniczym Busulfan Accord bez modyfikacji dawki. Jednakże w przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat, dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku Busulfan Accord. U pacjentów w podeszłym wieku, podobnie jak u pacjentów dorosłych (< 50 lat), stosuje się takie same dawki (patrz punkt 5.2).

Busulfan Accord w połączeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli

Zalecana dawka i schemat podawania:

- Fludarabinę podaje się w pojedynczym, godzinnym wlewie w dawce 30 mg/m² przez 5 kolejnych dni, lub 40 mg/m² pc. przez 4 kolejne dni.
- Busulfan Accord podaje się w dawce 3,2 mg/kg mc. w pojedynczym, trzygodzinnym wlewie natychmiast po fludarabinie, przez 2 lub 3 kolejne dni.

Dzieci i młodzież (od 0 do 17 lat)

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania FB u dzieci i młodzieży.

Osoby w podeszłym wieku

Stosowanie schematu z FB nie było badane u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w publikacjach przedstawiono ponad 500 pacjentów w wieku \geq 55 lat otrzymujących schemat terapii kondycjonującej z FB, a wyniki dotyczące skuteczności były podobne do wyników u młodszych pacjentów. Modyfikacja dawki nie była konieczna.

Pacjenci otyli

Dorośli

U pacjentów otyłych należy rozważyć dawkowanie w oparciu o skorygowany wskaźnik należnej masy ciała (AIBW).

Wskaźnik należnej masy ciała (IBW) oblicza się w następujący sposób:

IBW dla mężczyzn (kg) = 50 + 0,91 x (wzrost w cm - 152);

IBW dla kobiet (kg) = 45 + 0,91 x (wzrost w cm - 152).

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

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

Dzieci i młodzież

Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u otyłych dzieci i młodzieży o wskaźniku masy ciała: masa (kg)/(m² pc.) > 30 kg/m² pc., do czasu uzyskania większej ilości danych na ten temat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak ponieważ 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 zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano produktu leczniczego Busulfan Accord ani busulfanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

Busulfan Accord należy rozcieńczyć przed podaniem. Końcowe stężenie busulfanu powinno wynosić około 0,5 mg/ml. Busulfan Accord należy podawać we wlewie dożylnym przez wkłucie centralne.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6

Produktu leczniczego Busulfan Accord 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, które zgłaszano po zastosowaniu dużych dawek busulfanu.

Zaleca się podawanie leków przeciwdrgawkowych 12 godzin przed i do 24 godzin po ostatniej dawce produktu leczniczego Busulfan Accord.

Podczas badań u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży, pacjenci otrzymywali fenytoinę lub benzodiazepiny w profilaktyce drgawek (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przed pierwszą dawką produktu leczniczego Busulfan Accord należy podać leki przeciwwymiotne i kontynuować to leczenie według stałego schematu zgodnie 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

Leczenie busulfanem w zalecanej dawce i schemacie prowadzi do głębokiej mielosupresji u wszystkich pacjentów. Może występować ciężka granulocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość lub dowolne połączenie tych zaburzeń. Podczas leczenia i do momentu wyzdrowienia należy często wykonywać pełną morfologię krwi, z oznaczeniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczbą płytek krwi.

Należy rozważyć profilaktyczne lub empiryczne stosowanie leków przeciwwzakaźnych (przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych) w profilaktyce 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 granulocytów obojętnochłonnych 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 przeszczepie autologicznym i allogenicznym (średni okres neutropenii wynosił odpowiednio 6 i 9 dni). Małopłytkowość ($< 25 \times 10^9/l$ 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 granulocytów obojętnochłonnych 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 przeszczepie autologicznym i allogenicznym. U dzieci małopłytkowość ($< 25 \times 10^9/l$ 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, w indywidualnych przypadkach może być uzasadnione monitorowanie terapeutycznego stężenia produktu leczniczego, szczególnie u bardzo małych dzieci i noworodków (patrz punkt 5.2).

Komórki niedokrwistości Fanconiego wykazują nadwrażliwość na czynniki sieciujące. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu busulfanu w terapii kondycjonującej przed przeszczepieniem komórek szpiku kostnego u dzieci z niedokrwistością Fanconiego są ograniczone. Z tego powodu Busulfan Accord należy stosować z zachowaniem ostrożności w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie busulfanu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ busulfan jest metabolizowany głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność podając go pacjentom z istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby. W celu wczesnego rozpoznania działania hepatotoksycznego, należy regularnie oznaczać aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny w surowicy krwi w okresie 28 dni po przeszczepieniu.

Choroba zarostowa żył wątrobowych jest głównym powikłaniem, jakie może wystąpić podczas leczenia produktem Busulfan Accord. Pacjenci, którzy byli wcześniej poddani radioterapii, przynajmniej trzem lub więcej cyklom chemioterapii lub zabiegowi przeszczepienia komórek progenitorowych, mogą być obciążeni zwiększonym ryzykiem tej choroby (patrz punkt 4.8).

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

W badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania tamponady serca lub innych swoistych działań kardiotoksycznych związanych z busulfanem. Należy jednak regularnie monitorować czynność serca u pacjentów otrzymujących busulfan (patrz punkt 4.8).

W badaniach z użyciem busulfanu wystąpił jeden zakończony zgonem przypadek zespołu ostrej niewydolności oddechowej z następczą niewydolnością oddechową związaną ze śródmiąższowym zwłóknieniem płuc, jednak etiologia tego zespołu nie została wyjaśniona. Ponadto busulfan może powodować toksyczność płucną, która może sumować się z działaniem innych środków cytotoksycznych. Dlatego należy zwrócić uwagę na wszelkie objawy ze strony układu oddechowego u pacjentów poddanych wcześniej radioterapii śródpiersia lub płuc (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem Busulfan Accord 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 leczniczego Busulfan Accord pacjentom z drgawkami w wywiadzie. Należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwdrgawkową. U dorosłych i u dzieci wszystkie dane z badań dotyczących profilaktyki drgawek podczas leczenia busulfanem odnoszą się do fenytoiny lub benzodiazepin. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych na farmakokinetykę busulfanu oceniano w badaniach 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 (IARC) jako czynnik rakotwórczy dla ludzi. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała związek przyczynowy między ekspozycją na busulfan a rakiem. U chorych na białaczkę leczonych busulfanem występowało wiele różnych zaburzeń cytologicznych, a u niektórych rozwinął się rak. Uważa się, że busulfan ma działanie białaczkogenne.

Płodność

Busulfan może upośledzać płodność. Dlatego mężczyznom leczonym produktem Busulfan Accord 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 Accord. Zahamowanie czynności jajników, brak miesiączki oraz objawy przekwitania często występują u pacjentek przed menopauzą. Leczenie busulfanem u dziewczynek przed okresem pokwitania hamowało dojrzewanie wskutek niewydolności jajników. U mężczyzn opisywano impotencję, bezpłodność, brak plemników w nasieniu oraz zanik jąder. Rozpuszczalnik dimetyloacetamid (DMA) może również upośledzać płodność. DMA obniża płodność u samców i samic gryzoni (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono swoistych badań klinicznych w celu oceny interakcji międzylekowych pomiędzy podawanym dożylnie busulfanem a itrakonazolem. Z opublikowanych wyników badań u dorosłych wynika, że podawanie itrakonazolu pacjentom otrzymującym duże dawki busulfanu może powodować zmniejszenie klirensu busulfanu. Istnieją również opublikowane doniesienia o zwiększonym stężeniu busulfanu w osoczu po podaniu metronidazolu. Należy obserwować chorych, czy nie występują u nich objawy toksyczności busulfanu podczas stosowania itrakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej, razem z busulfanem podawanym dożylnie.

Opublikowane wyniki badań prowadzonych u osób dorosłych wskazują, że ketobemidon (środek przeciwbólowy) może powodować wzrost stężenia busulfanu w osoczu. Toteż podczas skojarzonego podawania obu tych związków należy zachować szczególną ostrożność.

Zgłaszano, że u dorosłych podczas leczenia z zastosowaniem schematu BuCy2 odstęp pomiędzy ostatnią doustną dawką busulfanu a pierwszą dawką cyklofosfamidu może wpływać na występowanie objawów toksyczności. Obserwowano zmniejszoną częstość występowania choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) 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 ma wspólnego szlaku metabolicznego między busulfanem i fludarabiną.

U dorosłych, opublikowane badania z użyciem schematu z FB nie wykazały wzajemnych interakcji pomiędzy dożylnie podawanym busulfanem i fludarabiną.

U dzieci i młodzieży podczas stosowania schematu 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 prowadzić do zmniejszenia klirensu busulfanu podczas stosowania w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem dożylnie podawanego busulfanu podawano pacjentom fenytoinę lub benzodiazepiny w celu profilaktyki drgawek u (patrz punkty 4.2 i 4.4). Równoczesne podawanie fenytoiny pacjentom otrzymującym doustnie duże dawki busulfanu powodowało zwiększenie klirensu busulfanu w wyniku indukcji S-transferazy glutationowej. Interakcji nie stwierdzono w przypadku stosowania benzodiazepin, np. diazepamu, klonazepamu i lorazepamu w profilaktyce drgawek podczas leczenia dużymi dawkami busulfanu.

Dane dotyczące busulfanu nie zawierają dowodów na efekt indukcji pod wpływem fenytoiny. Przeprowadzono badanie kliniczne II fazy, aby ocenić wpływ profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego na farmakokinetykę busulfanu podawanego dożylnie. W tym badaniu, 24 dorosłych pacjentów otrzymywało klonazepam (0,025-0,03 mg/kg mc./dobę w ciągłym wlewie dożylnym) jako leczenie przeciwdrgawkowe. Dane farmakokinetyczne tych pacjentów porównano z danymi z wywiadu zebranymi u pacjentów leczonych fenytoiną. Analiza danych metodą farmakokinetyki populacji nie wykazała różnic odnośnie klirensu podawanego dożylnie busulfanu pomiędzy leczeniem fenytoiną i klonazepamem, toteż niezależnie od rodzaju zastosowanego profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego otrzymano podobne stężenia busulfanu w osoczu.

Nie obserwowano interakcji w przypadku stosowania busulfanu w skojarzeniu z flukonazolem (lek przeciwgrzybiczy) oraz lekami przeciwwymiotnymi wpływającymi na 5-HT₃, takimi jak ondansetron i granisetron.

Podczas jednoczesnego podawania busulfanu i deferyzooksu obserwowano zwiększenie stopnia narażenia na busulfan. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji nie został w pełni wyjaśniony. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia busulfanu w osoczu i, w razie konieczności, dostosowanie dawki busulfanu u pacjentów leczonych obecnie lub ostatnio deferyzoksem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

HPCT jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży; dlatego stosowanie produktu leczniczego Busulfan Accord jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (obumieranie zarodków i płodów oraz 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. Odnotowano kilka przypadków wad wrodzonych po doustnym stosowaniu małych dawek busulfanu, jednak związek ze stosowaniem substancji czynnej nie został potwierdzony. Stwierdzono również, że ekspozycja w trzecim trymestrze ciąży może mieć związek 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 po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy busulfan i DMA przenikają do mleka u ludzi. Biorąc pod uwagę potencjalne działanie rakotwórcze busulfanu, potwierdzone w badaniach u ludzi i zwierząt, karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia busulfanem.

Płodność

Busulfan i DMA mogą upośledzać płodność mężczyzn i kobiet. Z tego powodu zaleca się leczonym mężczyznom zastosowanie środków uniemożliwiających zapłodnienie w czasie leczenia oraz przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu, a także rozważyć możliwość kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość 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 połączeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Dorośli

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

Ciężkie działania toksyczne na układ krwionośny, wątrobę i układ oddechowy uznano za oczekiwane następstwa schematu kondycjonującego (ablacyjnego) i procesu przeszczepienia. Obejmują one zakażenie i chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (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 immunosupresja stanowią pożądane efekty terapeutyczne leczenia kondycjonującego. Dlatego u wszystkich chorych obserwowano znaczną cytopenię: leukopenię u 96%, małopłytkowość u 94% i niedokrwistość u 88%. Średni czas do wystąpienia neutropenii wynosił 4 dni, zarówno u pacjentów po przeszczepach autologicznych, jak i allogenicznych. Średni czas trwania neutropenii wynosił 6 dni i 9 dni odpowiednio dla przeszczepów autologicznych i allogenicznych.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U 39% chorych (40/103) stwierdzono jeden lub więcej epizodów zakażenia, z czego 83% (33/40) sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane. Zapalenie płuc doprowadziło do zgonu w 1% (1/103), a u 3% pacjentów 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 (SAE) obejmowało reakcje hepatotoksyczne. VOD uznaje się za potencjalne powikłanie leczenia kondycjonującego po przeszczepieniu. VOD stwierdzono u 6 z 103 pacjentów (6%). VOD występowała u 8,2% (5/61) pacjentów po przeszczepach allogenicznych (zgon u 2 pacjentów) oraz u 2,5% (1/42) pacjentów po przeszczepach autologicznych. Obserwowano także zwiększenie stężenia bilirubiny (n=3) i AspAT (n=1). Dwóch z powyższych 4 pacjentów z objawami hepatotoksyczności należało do grupy pacjentów z rozpozną VOD.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniach z użyciem busulfanu, u jednego pacjenta opisano zespół ostrej niewydolności oddechowej z następczą, zakończoną zgonem niewydolnością oddechową w przebiegu śródmiąższowego zwłóknienia płuc.

Dzieci i młodzież

Informacje o działaniach niepożądanych uzyskano z badania klinicznego u dzieci i młodzieży (n=55). Ciężkie reakcje toksyczne, obejmujące wątrobę i układ oddechowy, uznano za oczekiwane następstwa leczenia kondycjonującego oraz procesu przeszczepienia.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia (udokumentowana i nieudokumentowana neutropenia z gorączką) występowały u 89% pacjentów (49/55). Łagodną/umiarkowaną gorączkę odnotowano u 76% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Chorobę zarostową żył wątrobowych (VOD) odnotowano odpowiednio w 15% (4/27) i 7% (2/28) przeszczepów autologicznych i allogenicznych. VOD nie prowadziła do zgonów, nie miała ciężkiego przebiegu i występowała we wszystkich przypadkach.

Busulfan w połączeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli

Profil bezpieczeństwa stosowania busulfanu w połączeniu z fludarabiną (FB) zbadano na podstawie przeglądu działań niepożądanych w opublikowanych danych z badań klinicznych w schemacie RIC. W tych badaniach, łącznie 1574 pacjentów otrzymywało FB w leczeniu kondycjonującym o zmniejszonej intensywności (RIC) przed przeszczepieniem komórek progenitorowych układu krwiotwórczego.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i immunosupresja stanowiły pożądane efekty terapeutyczne leczenia kondycjonującego, a tym samym nie zostały uznane za działania niepożądane.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Występowanie zakażeń lub uaktywnienie oportunistycznych czynników zakaźnych odzwierciedla stan układu immunologicznego pacjenta otrzymującego leczenie kondycjonujące.

Najczęstszymi zakaźnymi działaniami niepożądanymi były: uaktywnienie wirusa cytomegali (CMV) [zakres: 30,7% - 80,0%], uaktywnienie wirusa 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%, natomiast największa częstość zapalenie jamy ustnej 11%.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Sugerowano, że schematy leczenia kondycjonującego zawierające fludarabinę były związane z większą częstością zakażeń oportunistycznych po przeszczepieniu ze względu na działanie immunosupresyjne fludarabiny. Późne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego występujące 2 tygodnie od przeszczepienia jest prawdopodobnie związane z zakażeniem wirusowym/uaktywnieniem zakażenia. Krwotoczne zapalenie pęcherza, w tym krwotoczne zapalenie pęcherza wywołane przez zakażenie wirusowe, zgłaszano w zakresie od 16% do 18,1%.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Chorobę zarostową żył wątrobowych (VOD) odnotowano w zakresie 3,9% - 15,4%.

Związaną z leczeniem śmiertelność/śmiertelność bez nawrotów (TRM/NRM) zgłaszaną do 100 dni po przeszczepieniu analizowano również w oparciu o przegląd opublikowanych danych z badań klinicznych. Uznano, że zgony można przypisać wtórnym działaniom niepożądanym po HPCT i nie były one związane z nawrotem/progresją nowotworów układu krwiotwórczego.

Najczęstszymi przyczynami zgłaszanej TRM/NRM były: zakażenie/posocznica, GVHD, zaburzenia płuc i niewydolność narządów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane pochodzące z przeglądu po wprowadzeniu produktu do obrotu umieszczono w tabelach w kategorii "częstość nieznana".

Busulfan w połączeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem

Działania niepożądane zgłaszane u dorosłych i dzieci częściej niż w pojedynczych przypadkach wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieżyt nosa Zapalenie gardła			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Neutropenia z gorączką Niedokrwistość Pancytopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna			
Zaburzenia endokrynologiczne				Hipogonadyzm **
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Hiperglikemia Hipokalcemia Hipokaliemia Hipomagnezemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Lęk Depresja Bezsennaść	Dezorientacja	Majaczenie Nerwowość Omamy Pobudzenie	
Zaburzenia układ nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy		Drgawki Encefalopatia Krwotok mózgowy	
Zaburzenia oka				Zaćma Ścieńczenie rogówki Zaburzenia soczewki ***
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Zaburzenia rytmu Migotanie przedsionków Kardiomegalia	Dodatkowe skurcze komorowe Bradykardia	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
		Wysięk osierdziowy Zapalenie osierdzia		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Zakrzepica Rozszerzenie naczyń		Zakrzepica tętnicy udowej Zespół przesiąkania włósniczek	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Krwawienie z nosa Kaszel Czkawka	Hiperwentylacja Niewydolność oddechowa Krwotoki pęcherzykowe Astma Niedodma Wysięk w jamie opłucnowej	Niedotlenienie	Śródmiąższowa choroba płuc**
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Biegunka Bóle brzucha Nudności Wymioty Niestrawność Wodobrzusze Zaparcia Dyskomfort w okolicy odbytu	Krwawe wymioty Niedrożność Zapalenie przełyku	Krwotok z przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatomegalia Żółtaczka	Choroba zarostowa żył wątrobowych *		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Łysienie	Złuszczenie skóry Rumień Zaburzenia pigmentacji		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni Bóle pleców Ból stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria Skąpomocz	Krwiomocz Umiarkowana niewydolność nerek		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Przedwczesna menopauza Niewydolność jajników**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia 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 Nietypowe szmery oddechowe Podwyższone stężenie kreatyniny	Zwiększenie BUN Zmniejszenie frakcji wyrzutowej		

* choroba zarostowa żył wątrobowych występuje częściej u dzieci i młodzieży

** zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu dla busulfanu stosowanego dożylnie

*** zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu dla busulfanu stosowanego doustnie

Busulfan w połączeniu z fludarabiną (FB)

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych przedstawionych w poniższej tabeli została zdefiniowana według najwyższej częstotliwości obserwowanej w opublikowanych badaniach klinicznych z użyciem schematu RIC, w których populacja pacjentów leczonych FB została jasno określona, niezależnie od schematów podawania busulfanu i punktów końcowych. Zgłaszane działania niepożądane występujące częściej niż w pojedynczych przypadkach, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe Uaktywnienie CMV Uaktywnienie EBV Zakażenie bakteryjne	Inwazyjne zakażenia grzybicze Zakażenie płuc	Ropień mózgu Zapalenie tkanki łącznej Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Neutropenia z gorączką

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoalbuminemia Zaburzenia elektrolitowe Hiperglikemia		Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			Pobudzenie Stan splątania Omamy
Zaburzenia układ nerwowy		Ból głowy Zaburzenia układu nerwowego [gdzie indziej niesklasyfikowane]	Krwotok mózgowy Encefalopatia
Zaburzenia serca			Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwotok płucny	Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności Wymioty Biegunka Zapalenie jamy ustnej		Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Choroba zarostowa żył wątrobowych		Żółtaczką Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego**	Zaburzenia nerek	Skąpomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych		Astenia Obrzęk Ból
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	Podwyższone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie masy ciała

* zgłaszano w doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu

** w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez zakażenie wirusowe

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 działaniem toksycznym jest znacznego stopnia ablacja szpiku kostnego i pancytopenia, ale mogą również wystąpić zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, płuc i przewodu pokarmowego.

Nie jest znane antidotum dla busulfanu inne niż przeszczepienie komórek progenitorowych układu krwiotwórczego (HPCT). W przypadku braku HPCT, zalecana dawka produktu Busulfan Accord prowadzi do przedawkowania busulfanu. Należy ściśle monitorować stan hematologiczny i zastosować intensywne leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań lekarskich.

W dwóch doniesieniach zgłaszano, że busulfan ulega dializie, toteż zastosowanie tej metody należy rozważyć w przypadku przedawkowania. W związku z tym, że busulfan jest metabolizowany poprzez sprzężanie z glutationem, można rozważyć podawanie glutationu.

Należy pamiętać, że przedawkowanie produktu Busulfan Accord prowadzi także do zwiększenia ekspozycji na DMA. U ludzi główne działania toksyczne obejmują hepatotoksyczność oraz wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Zmiany w obrębie OUN poprzedzają wystąpienie innych, cięższych działań niepożądanych. Nie jest znane specyficzne antidotum dla DMA. W przypadku przedawkowania, leczenie obejmuje ogólne środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alkilosulfoniany, kod ATC: L01AB01.

Mechanizm działania

Busulfan jest silnym środkiem cytotoksycznym oraz dwufunkcyjnym czynnikiem alkilującym. W środowisku wodnym, uwalnianie grup metanosulfonianowych prowadzi do powstania jonów karbonyowych, które mogą powodować alkilację DNA, co uważane jest jako istotny mechanizm biologiczny działania cytotoksycznego tego środka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Busulfan w połączeniu z cyklofosfamidem

Dorośli

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania i skuteczności busulfanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem w schemacie BuCy2 przed przeprowadzeniem standardowego 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, wśród których większość była w zaawansowanym stadium choroby.

Badaniem objęto pacjentów z ostrą białaczką po pierwszej remisji, podczas pierwszego lub kolejnego nawrotu, w czasie pierwszej remisji (wysokie ryzyko) lub po nieudanej indukcji; z przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej lub zaawansowanej; z pierwotną oporną na leczenie lub nawrotową oporną na leczenie chorobą Hodgkina lub chłoniakiem nieziarniczym, a także z zespołem mielodysplastycznym.

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

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

W obu badaniach wszyscy pacjenci otrzymywali busulfan według schematu 16/16 dawek. Żaden pacjent nie został wykluczony z badania z powodu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem busulfanu.

U wszystkich pacjentów wystąpiła głęboka supresja szpiku kostnego. Czas do zwiększenia bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) powyżej $0,5 \times 10^9/l$ wynosił 13 dni (zakres 9-29 dni) u pacjentów po przeszczepach allogenicznym (OMC-BUS-4) oraz 10 dni (zakres 8-19 dni) u chorych po przeszczepach autologicznym (OMC-BUS-3). U wszystkich ocenianych pacjentów nastąpiło przyjęcie przeszczepów. Nie zaobserwowano pierwotnych ani wtórnych odrzuceń przeszczepów. Wskaźniki ogólnej umieralności oraz umieralności bez nawrotów po ponad 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 dotycząca bezpieczeństwa stosowania i skuteczności busulfanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem w schemacie BuCy4 lub melfalanem w schemacie BuMel przed standardowym allogenicznym i (lub) autogenicznym HPCT pochodzi z badania klinicznego 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 przeszczepieniach allogenicznym oraz 11 dni (zakres 10-15 dni) u pacjentów po przeszczepieniach autogenicznym. U wszystkich dzieci nastąpiło przyjęcie przeszczepów. Nie zaobserwowano pierwotnych ani wtórnych odrzuceń przeszczepów. U 93% pacjentów po przeszczepieniach allogenicznym obserwowano całkowity chimeryzm. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem w ciągu pierwszych 100 dni oraz do roku po przeszczepieniu.

Busulfan w połączeniu z fludarabiną (FB)

Dorośli

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa i skuteczności stosowania busulfanu w skojarzeniu z fludarabiną (FB) przed allogenicznym HPCT pochodzi z przeglądu literatury siedmiu opublikowanych badań z udziałem 731 pacjentów z nowotworami szpikowymi i limfatycznymi, które opisywały stosowanie busulfanu we wlewie dożylnym raz na dobę zamiast czterech dawek na dobę.

Pacjenci otrzymywali schemat leczenia kondycjonującego oparty na podawaniu fludarabiny z bezpośrednim, następczym podaniem pojedynczej dawki busulfanu wynoszącej 3,2 mg/kg przez 2 lub 3 kolejne dni. Całkowita dawka busulfanu u pacjenta wynosiła od 6,4 mg/kg do 9,6 mg/kg. Skojarzone podawanie FB umożliwiło dostateczną ablację szpiku kostnego, modulowaną przez intensywność schematu leczenia kondycjonującego poprzez zmianę liczby dni wlewu busulfanu. Szybkie i pełne wszczepienie uzyskano u 80-100% pacjentów w większości badań. Większość publikacji podawała pełny chimeryzm w dniu + 30 u 90-100% pacjentów. Długoterminowe wyniki potwierdziły utrzymywanie się skuteczności bez nieoczekiwanych efektów.

Dane pochodzące z niedawno zakończonego wielośrodkowego, prospektywnego badania fazy II

z udziałem 80 pacjentów w wieku od 18 do 65 lat, u których zdiagnozowano różne nowotwory układu krwiotwórczego i którzy przeszli allo-HCT z FB (3 dni podawania busulfanu) pokazały możliwość zmniejszenia intensywności schematu leczenia kondycjonującego. W tym badaniu u wszystkich, poza jednym, pacjentów przyjęcie przeszczepu nastąpiło średnio 15 (zakres: 10-23) dni po allo-HCT. Skumulowana częstość regeneracji neutrofilów w dniu 28 wynosiła 98,8% (95% CI, 85,7-99,9%). Wszczepienie płytek występowało średnio 9 (zakres 1-16) dni po allo-HCT. Całkowity dwuletni współczynnik przeżycia (OS) wynosił 61,9% (95% CI, 51,1-72,7%). Po 2 latach skumulowana częstość występowania NRM (śmiertelność bez nawrotów) wynosiła 11,3% (95% CI 5,5-19,3%), a wskaźnik nawrotu lub progresji z allo-HCT wynosił 43,8% (95% CI, 31,1-55,7%). Estymator Kaplana-Meiera dla DFS po 2 latach wynosił 49,9% (95% CI, 32,6-72,7).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badano farmakokinetykę busulfanu. Przedstawione informacje dotyczące metabolizmu i wydalania opierają się na wynikach badań z doustnym podawaniem busulfanu.

Farmakokinetyka u dorosłych

Wchłanianie

Farmakokinetykę busulfanu podawanego dożylnie badano u 124 pacjentów po 2-godzinnym wlewie dożylnym, łącznie dla 16 dawek podanych w okresie 4 dni. Po podaniu we wlewie dożylnym biodostępność dawki busulfanu jest natychmiastowa i całkowita. Podobne parametry krwi obserwowano porównując stężenie w osoczu u dorosłych pacjentów otrzymujących busulfan doustnie w dawce 1 mg/kg mc. oraz dożylnie w dawce 0,8 mg/kg mc. W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykonanej u 102 pacjentów, obserwowano niewielką międzyosobniczą (CV=21%) oraz wewnątrzosobniczą (CV=12%) zmienność reakcji po ekspozycji na busulfan.

Dystrybucja

Końcowa objętość dystrybucji V_z waha 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 busulfanu z białkami osocza wynosi około 7%, natomiast wiązanie nieodwracalne, głównie z albuminami, około 32%.

Metabolizm

Busulfan jest metabolizowany głównie poprzez sprzężanie z glutationem (samoistnie lub poprzez S-transferazę glutationową). Produkt sprzężania z glutationem jest następnie metabolizowany w wątrobie na drodze utleniania. Uważa się, że żaden z metabolitów nie wpływa znacząco na skuteczność lub toksyczność busulfanu.

Wydalanie

Całkowity klirens osoczowy wynosi 2,25 - 2,74 ml/minutę/kg. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 2,8 do 3,9 godzin. Około 30% podanej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 48 godzin, w tym 1% w postaci niezmiennionej. Wydalanie z kałem jest śladowe. Nieodwracalne wiązanie z białkami może wyjaśniać niepełne wydalanie. Nie wyklucza się także roli długotrwałych metabolitów.

Liniowość

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

W porównaniu do schematów podawania cztery razy na dobę, podawanie raz na dobę charakteryzuje się wyższym wzrostem stężenia, brakiem kumulacji leku i okresu wypłukiwania (bez stężenia busulfanu w krwiobiegu) między kolejnymi podaniami. Przegląd literatury umożliwił porównanie serii badań farmakokinetyki wykonywanych zarówno w ramach tego samego badania oraz pomiędzy badaniami, a także wykazał niezmiennione, niezależne od dawki parametry farmakokinetyczne, bez względu na dawkę lub schemat podawania. Wydaje się, że zalecana dawka dożylna busulfanu

podawana w pojedynczym wlewie (3,2 mg/kg) lub podzielona na 4 wlewy (0,8 mg/kg), zapewniała równoważną dzienną ekspozycję osoczną, z podobną zmiennością między- i wewnątrzsobniczą. W efekcie, kontrola AUC busulfanu podawanego dożylnie w zakresie okna terapeutycznego nie ulega modyfikacji, a docelowa efektywność obu schematów jest podobna.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Piśmiennictwo dotyczące busulfanu wskazuje na istnienie okna terapeutycznego AUC pomiędzy 900 a 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$ na jedno podanie (co odpowiada dziennej ekspozycji pomiędzy 3600 a 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$). Podczas badań klinicznych z zastosowaniem busulfanu podawanego dożylnie w dawce 0,80 mg/kg, cztery razy na dobę, wartości AUCs u 90% pacjentów były poniżej górnej granicy AUC (1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$), a u przynajmniej 80% znajdowały się w obrębie docelowego okna terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$). Podobne wskaźniki uzyskuje się podczas codziennej ekspozycji wynoszącej 3600 - 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$ po dożylnym podaniu busulfanu w dawce 3,2 mg/kg mc. raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na losy busulfanu w organizmie po podaniu dożylnym. Nie badano wpływu zaburzeń czynności wątroby na losy busulfanu w organizmie po podaniu dożylnym.

Niemniej jednak ryzyko hepatotoksyczności może być zwiększone w tej populacji.

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

Dzieci i młodzież

Ustalono ciągłą zmienność klirensu w granicach 2,52-3,97 ml/min./kg u dzieci w wieku od < 6 miesięcy do 17 lat. Okres półtrwania w fazie końcowej mieścił się w zakresie 2,24-2,5 godz. Między- i wewnątrzsobnicza zmienność dotycząca ekspozycji osoczowej była odpowiednio niższa niż 20% i 10%. Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki w kohorcie 205 dzieci z równomiernym rozkładem pod względem masy ciała (od 3,5 do 62,5 kg), charakterystyki biologicznej i 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 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$) u ponad 70% do 90% dzieci o masie ciała ≥ 9 kg. Jednakże większą zmienność obserwowano u dzieci o masie ciała < 9 kg, co prowadziło do uzyskania stężeń z zakresu okna terapeutycznego (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$) u do 60% dzieci. U 40% dzieci o masie ciała < 9 kg ze stężeniem produktu leczniczego poza zakresem docelowym, wartości AUC były równomiernie rozłożone poniżej lub powyżej granic zakresu docelowego, tj. u 20% obserwowano wartości < 900 i > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min.}$ 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 odpowiedniej korekty dawkowania może poprawić wskaźnik uzyskiwania stężeń docelowych produktu leczniczego, zwłaszcza u bardzo małych dzieci oraz noworodków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Pomyślne przeszczepienie u wszystkich pacjentów podczas badań II fazy wskazuje na zasadność przyjętych wartości AUCs. Występowanie VOD nie było związane z przedawkowaniem. Zależność pomiędzy farmakokinetyką i farmakodynamiką wykazano w przypadku związku między występowaniem zapalenia jamy ustnej i AUCs u pacjentów po przeszczepieniu autologicznym oraz między wzrostem stężenia bilirubiny i AUCs w łącznej analizie pacjentów po przeszczepieniu autologicznym i allogenicznym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Busulfan ma działanie mutagenne i klastogenne. Obserwowano działanie mutagenne busulfanu na *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* oraz w hodowli jęczmienia. Busulfan indukował występowanie aberracji chromosomalnych *in vitro* (komórki gryzoni i ludzi) i *in vivo* (gryzoni 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 środek rakotwórczy u ludzi. WHO stwierdziła istnienie związku przyczynowego pomiędzy ekspozycją na busulfan a występowaniem raka. Dostępne dane z badań na zwierzętach potwierdzają potencjalne działanie rakotwórcze busulfanu. Dożylne podawanie busulfanu myszom powodowało znaczące zwiększenie częstości występowania guzów grasicy i jajnika.

Busulfan wykazuje działanie teratogenne u szczurów, myszy i królików. Wady rozwojowe i nieprawidłowości obejmowały znaczne zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym, zaburzenia przyrostu masy i wielkości ciała. U ciężarnych szczurów, busulfan powodował bezpłodność u potomstwa płci męskiej i żeńskiej wskutek 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 w surowicy aktywności enzymów wskaźnikowych, a 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 zaburzeń rozwojowych. Wady rozwojowe obejmowały ciężkie wady serca i (lub) dużych naczyń: wspólny pień tętniczy, brak przewodu tętniczego, zwężenie pnia płucnego i tętnic płucnych, wewnątrzkomorowe wady serca. Inne częste nieprawidłowości to: rozszczep podniebienia, uogólniony obrzęk oraz wady szkieletu w obrębie kręgow i żeber. DMA zmniejsza płodność u samców i samic gryzoni. Pojedyncza dawka podskórna 2,2 g/kg podana w czwartym dniu ciąży powodowała poronienie u 100% badanych chomików. U szczurów dawka dobową 450 mg/kg podawana przez 9 dni powodowała zahamowanie spermatogenezy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetyloacetamid
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie stosować strzykawek poliwęglanowych do podawania produktu leczniczego Busulfan Accord.

6.3 Okres ważności

Fiolki: 18 miesięcy.

Rozcieńczony roztwór:

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu roztworem glukozy 5% lub roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) potwierdzono dla okresu:

- 4 godziny (łącznie z czasem infuzji) po rozcieńczeniu, podczas przechowywania w temperaturze 20°C - 25°C,
- 15 godzin po rozcieńczeniu, podczas przechowywania w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie w okresie 3 godzin przechowywania w temperaturze 20°C - 25°C (łącznie z czasem infuzji).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać roztworu po rozcieńczeniu.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji w bezbarwnych szklanych fiolkach (typ I) zamkniętych gumowym korkiem pokrytym teflonem, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off barwy purpurowej.

Wielkości opakowań

Opakowanie zawiera 1 fiolkę lub 8 fiolek po 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Busulfan Accord

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania leków przeciwnowotworowych.

Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania technik aseptycznych, najlepiej z zastosowaniem wyciągu z pionowym przepływem laminarnym.

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

- 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 Accord do rozcieńczenia oraz ilości rozcieńczalnika

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

Ilość rozcieńczalnika musi być 10-krotnie większa od objętości produktu leczniczego Busulfan Accord, tak aby końcowe stężenie busulfanu wynosiło około 0,5 mg/ml. Przykładowo:

Ilość produktu leczniczego Busulfan Accord i rozcieńczalnika należy policzyć w następujący sposób: dla pacjenta o masie ciała Y kg:

- Ilość produktu leczniczego Busulfan Accord:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml produktu leczniczego Busulfan Accord do rozcieńczenia}$$

Y: masa ciała pacjenta w kg

D: dawka busulfanu (patrz punkt 4.2)

- Ilość rozcieńczalnika:

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

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

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Busulfan Accord musi być przygotowywany przez fachowy personel medyczny przy użyciu jałowego sprzętu. Użycie niepoliwęglanowej strzykawki z igłą:
 - pobrać z fiolki obliczoną objętość produktu leczniczego Busulfan Accord;
 - wstrzyknąć zawartość strzykawki do worka infuzyjnego (lub strzykawki), który już zawiera obliczoną objętość wybranego rozcieńczalnika. Busulfan Accord należy zawsze dodawać do rozcieńczalnika, a nie rozcieńczalnik do produktu leczniczego. Produktu leczniczego Busulfan Accord nie wolno wstrzykiwać do worka infuzyjnego, który nie zawiera roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań 5%.
- Roztwór po rozcieńczeniu należy starannie wymieszać przez kilkakrotne odwrócenie.

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

Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy Busulfan Accord jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Instrukcja użycia

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

Produktu leczniczego pozostającego w przewodach nie wolno wypłukiwać, ponieważ nie badano szybkiej infuzji busulfanu i nie zaleca się takiego postępowania.

Cała przepisana dawka produktu leczniczego Busulfan Accord powinna być podana w ciągu dwóch lub trzech godzin, w zależności od schematu terapii kondycjonującej.

Niewielkie objętości można podawać w ciągu 2 godzin przy użyciu strzykawki elektrycznej. W takim przypadku należy stosować zestawy infuzyjne o minimalnej pojemności napełniania przed użyciem (tj. 0,3-0,6 ml), napełnione roztworem produktu leczniczego przed rozpoczęciem właściwej infuzji, a następnie przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 0,9% (9 mg/ml) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań 5%.

Produktu leczniczego Busulfan Accord nie wolno podawać równocześnie z innym roztworem dożylnym.

Nie wolno stosować strzykawek poliwęglanowych do podawania produktu leczniczego Busulfan Accord.

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

Niezużyty produkt lub odpady pochodzące z niego powinny być usuwane zgodnie z lokalnymi przepisami dla leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23361

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.11.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.06.2022