

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUSİLVEX 6 mg/mL i.v. infüzyon için konsantre çözelti
Steril
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Seyreltme sonrasında: 1 mL çözelti 0,5 mg busulfan içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti (steril konsantre çözelti).
Berrak, renksiz çözeltilidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BUSİLVEX, erişkin hastalarda; ardından kullanılan siklofosfamid, pediyatrik hastalarda ardından kullanılan siklofosfamid veya melfalan ile kombine olarak, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi, kombinasyon tedavisinin en iyi seçenek olduğu düşünüldüğünde hazırlık rejimi olarak kullanılır.

BUSİLVEX, fludarabini takiben, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi, yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi uygulanacak erişkin hastalarda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

BUSİLVEX, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesinde uygulanır.

BUSİLVEX, siklofosfamid veya melfalan ile birlikte kullanıldığında;

Erişkinlerde:

Önerilen dozaj ve uygulama şeması aşağıdaki gibidir:

- Vücut ağırlığının kilogramı için 0,8 mg (0,8 mg/kg) busulfan, üst üste 4 gün süreyle her 6 saatte bir iki saatlik infüzyonlar şeklinde, toplam 16 doz olacak şekilde uygulanır.
- Ardından, 60 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid, 16. BUSİLVEX dozundan en az 24 saat sonra başlayarak, iki gün süreyle uygulanır (bkz. Bölüm 4.5).

BUSİLVEX, fludarabin ile birlikte kullanıldığında;

Erişkinlerde:

Önerilen dozaj ve uygulama şeması aşağıdaki gibidir:

- Fludarabin 30 mg/m² günde tek doz olarak, bir saatlik infüzyon şeklinde 5 gün süreyle veya 40 mg/m² günde tek doz olarak 4 gün süreyle uygulanır,
- Ardından, BUSİLVEX 3,2 mg/kg günde tek doz olarak, üç saatlik infüzyon şeklinde 2 veya 3 gün süreyle uygulanır (bkz. Bölüm 4.5).

Obez hastalar

Erişkinlerde

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

İdeal vücut ağırlığı (İVA) şu şekilde hesaplanır:

Erkeklerde İVA (kg) = 50 + 0,91 x (cm olarak boy – 152);

Kadınlarda İVA (kg) = 45 + 0,91 x (cm olarak boy – 152).

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

UİVA = İVA + 0,25 x (güncel vücut ağırlık – İVA).

Uygulama şekli:

BUSİLVEX kullanılmadan önce seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.6). Seyreltme sonrasında ulaşılması gereken nihai busulfan konsantrasyonu yaklaşık 0,5 mg/mL'dir. BUSİLVEX, santral venöz kateterden intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

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

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

Erişkinlerde ve çocuklarda çalışmalara dahil edilen bütün hastalara, konvülsiyonları önlemek için fenitoin veya benzodiyazepinler uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Önerilen BUSİLVEX dozu aşağıdaki gibidir:

Güncel vücut ağırlığı (kg)	BUSİLVEX dozu (mg/kg)
< 9	1
9 - < 16	1,2
16 - 23	1,1
> 23 - 34	0,95
> 34	0,8

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

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

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

Fludarabinin etkililik ve güvenliliği pediyatrik grupta değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Siklofosfamid veya melfalan ile birlikte kullanıldığında;

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

Fludarabin ile birlikte kullanıldığında;

Fludarabinin etkililik ve güvenliliği özel olarak geriatrik grupta değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte yayınlarda bu rejimin uygulandığı 55 yaş üstü 500'den fazla hasta bulunmaktadır. Bu hastalarda etkililik daha genç hastalarla benzerdir. Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
 - Gebelikte (bkz. Bölüm 4.6)
- kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik:

Önerilen doz ve tedavi şemasına göre uygulanan BUSİLVEX, bütün hastalarda yoğun kemik iliği depresyonuna yol açar. Buna bağlı olarak ağır granülositopeni, trombositopeni, anemi veya bunların herhangi bir kombinasyonu gelişebilir. Bu nedenle, tedavi süresince, lökosit alt grup dağılımı da dahil olmak üzere tam kan sayımı ve trombosit sayımları sıkça tekrarlanmalı ve iyileşme tamamlanıncaya kadar gözlenmelidir. Nötropenik dönemde (bakteriyel, fungal, viral) enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü amacıyla, antienfektif ilaçların profilaktik veya ampirik kullanımı düşünülmelidir. Tıbbi olarak gerek duyulduğunda, trombosit ve eritrosit desteğinin yanı sıra, granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) gibi büyüme faktörleri de uygulanmalıdır.

Erişkinlerde, otolog ve allogenik kemik iliği nakli sonrasında ortalama 4 gün içinde, hastaların %100'ünde mutlak nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmüş ve (sırasıyla) ortalama 10. ve 13. günde düzelmiştir (ortalama nötropeni dönemi süresi sırasıyla 6 ve 9 gündür). Hastaların %98'inde, nakil sonrası ortalama 5. - 6. günlerde, trombositopeni ($<25 \times 10^9/L$ veya trombosit transfüzyonu gerektiren) ortaya çıkmıştır. Anemi (hemoglobin $< 8,0$ g/dL) hastaların %69'unda görülmüştür.

Pediyatrik hastalarda, otolog ve allogenik kemik iliği nakli sonrasında ortalama 3 gün içinde, hastaların %100'ünde mutlak nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmüş ve (sırasıyla) ortalama 5 ve 18,5 gün sürmüştür. Çocuklarda trombositopeni ($<25 \times 10^9/L$ veya trombosit transfüzyonu gerektiren) hastaların %100'ünde ortaya çıkmıştır. Anemi (hemoglobin $< 8,0$ g/dL) hastaların %100'ünde görülmüştür.

9 kg'ın altındaki çocuklarda, özellikle de çok küçük çocuk ve yeni doğanlarda etkin dozun izleminin tek tek vakalar için yapılması uygun olacaktır.

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

Hepatik:

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

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

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

Kardiyak:

Klinik çalışmalarda gösterildiği üzere, tedavi edilen hastaların hiçbirinde BUSİLVEX'e bağlı olarak kalp tamponadı veya diğer özel kardiyak toksisiteler gözlemlenmemiştir. Bununla beraber, BUSİLVEX kullanan hastalarda kardiyak fonksiyonlar düzenli olarak takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8)

Pulmoner:

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

Renal:

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

Nörolojik:

Yüksek dozda busulfan tedavisiyle nöbetler bildirilmiştir. Nöbet hikayesi olan hastalara önerilen dozlarda BUSİLVEX uygulaması, özel dikkat gerektirir. Hastalar yeterli antikonvülsan profilaksisi almalıdır. Erişkinlerde ve çocuklarda, BUSİLVEX'le fenitoin ve benzodiyazepin kullanımı ile ilgili veri bulunmaktadır. Bu antikonvülsanların busulfan farmakokinetiği üzerine etkileri Faz II çalışmalarda araştırılmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Karsinojenite, Mutajenite:

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

Üreme yeteneği:

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

Hematopoetik hücre nakli sonrasındaki ölümcül durumlarda dahil trombotik mikroanjyopati vakaları, koşullu tedavi ile birlikte busulfan uygulanan yüksek doz koşullu rejimlerde raporlanmıştır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İntravenöz busulfan ve itakonazol veya metronidazol arasındaki ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için özel bir klinik çalışma yapılmamıştır. Yayımlanan çalışmalarda, yüksek dozda busulfan alan erişkin hastalara uygulanan itakonazol, busulfanın klirensini azaltmıştır. Ayrıca, metronidazol uygulamasından sonra busulfanın kan plazma değerlerinin arttığı vaka raporları da yayınlanmıştır. Hastalar, intravenöz busulfanla birlikte antifungal profilaksi amacıyla itakonazol veya metronidazol uygulanması halinde, busulfan toksisitesinin belirtileri açısından izlenmelidir.

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

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

Busulfan ve fludarabin arasında ortak bir metabolizma yolağı yoktur. Erişkinlerde fludarabin rejiminde yayınlanmış çalışmalar busulfan ve fludarabin arasında bir ilaç etkileşimi olduğunu göstermemektedir.

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

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

İntravenöz busulfanla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, nöbet profilaksisi amacıyla bütün hastalara fenitoin veya benzodiyazepiler uygulanmıştır. Yüksek dozda oral busulfan alan hastalara fenitoinin eşzamanlı sistemik uygulamasının, glutasyon-S-transferazın indüksiyonuna bağlı olarak busulfan klirensini arttırdığı bildirilmiştir.

Yüksek doz busulfan uygulaması sırasında nöbetlerin önlenmesi amacıyla, diazepam, klonazepam veya lorazepam gibi benzodiazepinlerin uygulanmasına bağlı ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Busulfan üzerine fenitoinin indükleyici bir etkisi gözlenmemiştir. İntravenöz busulfan uygulaması sırasında nöbet profilaksisi amacıyla fenitoin uygulamasının busulfan farmakokinetiği üzerine etkisi Faz II klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada antikonvülsan olarak klonazepam kullanan 24 hasta (0,025-0,03 mg/kg/gün IV sürekli infüzyon) ve bunların farmakokinetik verileri fenitoin kullanmış hastaların daha önceki verileri ile karşılaştırılmıştır. Popülasyon farmakokinetiği ile yapılan analiz, fenitoin ve klonazepamın intravenöz busulfan atılımı üzerine etkilerinin olmadığını, böylece nöbet profilaksisinin hangi şekilde yapılırsa yapılsın benzer plazma busulfan düzeyi elde edileceğini göstermiştir.

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

Busulfanın deferasiroks gibi bir demir bağlayıcı ajanla birlikte kullanımı durumunda atılımının yavaşladığı gözlenmiştir. Bu etkileşim mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Demir bağlayıcı ajanların kullanımı busulfan maruziyetinin artmaması için uygulama öncesinde kesilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hematopoetik projenitör hücre nakli gebe kadınlarda kontrendikedir, böylece busulfanın gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir. Hayvan çalışmalarında embriyofetal letaliteye ve malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Busulfan ve DMA'nın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veri yoktur ya da yeterli değildir. Düşük dozda oral busulfan ile az sayıda konjenital anormallik bildirilmişse de, bunlar kesin olarak etkin maddeyle ilişkilendirilmemiştir ve üçüncü trimesterde ilaca maruz kalınması, intraüterin gelişme üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

BUSİLVEX gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

BUSİLVEX, siklofosamid veya melfalan ile birlikte kullanıldığında;

Erişkinlerde

BUSİLVEX'in advers etkileriyle ilgili bilgiler, iki klinik çalışmadan (n=103) elde edilmiştir. Hematolojik, hepatik ve solunum sistemi ile ilgili ciddi toksik etkiler, hazırlık rejiminin ve

nakil prosesinin beklenen sonuçları olarak kabul edilmiştir. Bunlara dahil olan enfeksiyon ve graft-versus-host hastalığı (GVHD), doğrudan ilişkili olmasa da, özellikle allojenik kemik iliği naklinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmuştur.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

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

İmmün sistem hastalıkları

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Hepato-biliyer hastalıklar

Ciddi advers etkilerin %15'i karaciğer toksisitesi ile ilgilidir. Hepatik venooklüzif hastalık (HVOD), hazırlık tedavisinin nakil sonrası potansiyel bir komplikasyonu olarak kabul edilir. 103 hastadan 6'sında (%6) HVOD ortaya çıkmıştır. HVOD, allojenik hastaların %8,2'sinde (5/61) (2 hastada fatal seyirli) ve otolog hastaların %2,5'inde (1/42) gözlenmiştir. Yüksek bilirübin (n=3) ve yüksek AST (n=1) düzeyleri de gözlenmiştir. Bu dört hastadan ciddi serum hepatotoksisitesi görülen ikisi, HVOD tanısı konan hastalardır.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

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

Pediyatrik hastalarda

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

İmmün sistem hastalıkları

a-GVHD verileri, allojenik hastalardan (n=28) toplanmıştır. Toplam 14 hastada (%50) a-GVHD gözlenmiştir. Evre I-II a-GVHD insidansı %46,4 (13/28), Evre III-IV insidansı %3,6'dır (1/28). Kronik GVHD yalnızca ölüme neden olmuşsa belirtilmiştir: Bir hasta kemik iliği naklinden 13 ay sonra ölmüştür.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Hepato-biliyer hastalıklar

Evre 3 transaminaz yüksekliği hastaların %24'ünde bildirilmiştir.

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

BUSİLVEX, fludarabin ile birlikte kullanıldığında;

Erişkinlerde

BUSİLVEX'in, fludarabin ile birlikte kullanıldığında güvenlilik profili yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejiminin uygulandığı yayınlanmış klinik çalışmalarda gözlenen advers etkilerin incelenmesi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 1574 hasta hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi tedavisi almıştır.

Miyelosupresyon ve immunosupresyon yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejiminin istenen bir sonucudur ve istenmeyen bir etki olarak değerlendirilemez.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonların tekrar aktive olması hastanın aldığı hazırlık rejimini ve sonuç olarak hastanın immun durumunu yansıtmaktadır.

En sık karşılaşılan enfeksiyonlar; CMV'nin (sitomegalovirüs) (%30,7-%80), EBV'nin (Epstein-Barr virüsü) (%2,3-%61) tekrar aktif hale geçmesi, bakteriyel enfeksiyonlar (%32-%38,9) ve viral enfeksiyonlardır (%1,3-%17,2).

Gastrointestinal hastalıklar

Bulantı-kusma en sık %59,1 olarak, stomatit ise en sık %11 oranında gözlenmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Fludarabin içeren hazırlık rejimleri, fludarabinin immun sistemi baskılayıcı etkisinden dolayı, transplantasyon sonrası daha yüksek oranda fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Transplantasyondan iki hafta sonra gelişen hemorajik sistit muhtemelen viral enfeksiyon/yeniden aktivasyona bağlı olabilir. Viral enfeksiyona bağlı olanlar da dahil olmak üzere hemorajik sistit %16-%18,1 oranında raporlanmıştır.

Hepato-biliyer hastalıklar

Venooklüzif hastalık (VOD) hastaların %3,9-%15,4'ünde bildirilmiştir.

Yayınlanmış klinik çalışmaların derlenmesi sonucunda, transplantasyondan sonrası 100 gün üzerinde tedaviye bağlı mortalite/nükse bağlı olmayan mortalite raporlanmıştır. Hematopoetik projenitör hücre naklinin ikincil advers etkilerine bağlanmış, altta yatan maligniteye bağlı nüks/ilerleme ile ilişkilendirilmemiştir.

Tedaviye bağlı mortalite/nükse bağlı olmayan mortalitenin en sık nedenleri enfeksiyon/sepsis, GVHD, pulmoner hastalıklar ve organ yetmezlikleridir.

Erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda bildirilen ve izole bir olguyla sınırlı olmayan advers etkiler, aşağıda organ sınıflarına ve sıklıklarına göre listelenmiştir. Bu tablodaki sıklığa ilişkin

bilgiler şöyle tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

BUSİLVEX, siklofosamid veya melfalan ile birlikte kullanıldığında;

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit Farenjit			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni Trombositopeni Febril nötropeni Anemi Pansitopeni			
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik reaksiyon			
Endokrin hastalıkları				Hipogonadizm**
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi Hiperglisemi Hipokalsemi Hipokalemi Hipomagnezemi Hipofosfatemi	Hiponatremi		
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete Depresyon Uykusuzluk	Konfüzyon	Deliryum Sinirlilik Halüsinasyon Ajitasyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Baş dönmesi		Nöbet Ensefalopati Beyin kanaması	
Göz hastalıkları				Katarakt Kornea incelmeleri Lens bozuklukları***
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Aritmi Atriyal fibrilasyon Kardiyomegali Perikard efüzyonu Perikardit	Ventriküler ekstrasistoller Bradikardi	
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon Hipotansiyon Tromboz Vazodilatasyon		Femoral arter trombozu Kapiller leak (kaçak) sendromu	

** IV busulfan ile pazarlama sonrası kullanımda raporlanmıştır.

*** oral busulfan ile pazarlama sonrası kullanımda raporlanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne Burun kanaması Öksürük Hıçkırık	Hiperventilasyon Solunum yetmezliği Alveoler kanama Astma Atelektazi Plevral efüzyon	Hipoksi	İnterstisiyel akciğer hastalığı**
Gastrointestinal hastalıklar	Stomatit Diyare Karın ağrısı Bulantı Kusma Dispepsi Assit Kabızlık Anüs rahatsızlığı	Hematemez İleus Özofajit	Gastrointestinal kanama	Diş hipoplazisi**
Hepato-biliyer hastalıklar	Hepatomegali Sarılık	Venookluzif karaciğer hastalığı*		
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Döküntü Kaşıntı Alopesi	Deride soyulma Eritem Pigmentasyon bozukluğu		
Kas-iskelet bozuklukları, ağ doku ve kemik hastalıkları	Kas ağrısı Sırt ağrısı Eklem ağrısı			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Dizüri Oligüri	Hematüri Orta derecede böbrek yetersizliği		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Erken menopoz Ovaryum yetmezliği**
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni Titreme Ateş Göğüs ağrısı Ödem Genel ödem Ağrı Enjeksiyon yerinde ağrı veya enflamasyon Mukozit			

* venookluzif karaciğer hastalığı pediatrik popülasyonda daha sıktır.

** IV busulfan ile pazarlama sonrası kullanımda raporlanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Araştırmalar	Transaminazlarda artış Bilirübinde artış GGT'de artış Alkalin fosfatazlarında artış Kilo artışı Anormal solunum sesi Kreatininde artış	BUN artışı Azalmış ejeksiyon fraksiyonu		

BUSİLVEX, fludarabin ile birlikte kullanıldığında;

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor*
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Viral enfeksiyon CMV reaktivasyonu EBV reaktivasyonu Bakteriyel enfeksiyon	İnvaziv fungal enfeksiyon Akciğer enfeksiyonu	Beyin apsesi Selülit Sepsis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Febril nötropeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoalbüninemi Elektrolit bozukluğu Hiperglisemi		Anoreksiya
Psikiyatrik hastalıklar			Ajitasyon Konfüzyonel durum Halusinasyon
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı Santral sinir sistemi bozukluğu	Beyin kanaması Ensefalopati
Kardiyak hastalıklar			Atriyal fibrilasyon
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Akciğerde kanama	Solunum yetmezliği
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Kusma Diyare Stomatit		Gastrointestinal kanama Diş hipoplazisi*
Hepato-biliyer hastalıklar	Venookluzif karaciğer hastalığı		Sarılık Karaciğer bozukluğu
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları		Döküntü	

* pazarlama sonrası kullanımda raporlanmıştır.

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor*
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Hemorajik sistit**	Böbrek bozukluğu	Oligüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Mukozit		Asteni Ödem Ağrı
Araştırmalar	Transaminazlarda artış Bilirübinde artış Alkalin fosfatazlarında artış	Kreatininde yükselme	Kan laktat dehidrogenaz yükselmesi Kan ürik asit yükselmesi Kan üre yükselmesi GGT yükselmesi Ağırlık artışı

* pazarlama sonrası kullanımda raporlanmıştır.

** Viral enfeksiyon sonucu oluşan hemorajik sistitler de dahildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, Alkilleyici ajanlar

ATC kodu: L01AB01.

Etki mekanizması:

Busulfan, bifonksiyonel alkilleyici bir ajan olup güçlü sitotoksik etkiye sahiptir. Sulu ortamda, metansülfonat gruplarının serbest kalması, DNA alkilleyici reaktif karbonyum

iyonlarını oluşturur. Bu etkinin, ilacın sitotoksik etkisi açısından önemli bir biyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir.

BUSİLVEX, siklofosfamid ile birlikte kullanıldığında;

Erişkinlerdeki klinik çalışmalar:

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

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

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

Hastalara, önce toplam 16 doz olacak şekilde her 6 saatte bir 0,8 mg/kg busulfan infüzyonu, ardından iki gün süreyle günde bir kez 60 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid uygulanmıştır (BuCy2 rejimi).

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

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

Bütün hastalarda derin miyelosupresyon elde edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkmasına kadar geçen süre, allojenik hastalarda 13 gün (aralık 9-29 gün) (OMC-BUS 4), otolog hastalarda 10 gündür (aralık 8-19 gün) (OMC-BUS 3). Değerlendirilebilen bütün hastalara nakil yapılmıştır. Primer veya sekonder graft rejeksiyonu olmamıştır. Nakil sonrası 100 günü aşan dönemde, allojenik hastalardaki genel mortalite ve relapssız mortalite, sırasıyla (8/61) %13 ve (6/61) %10'dur. Aynı dönemde otolog hastalarda ölüm gözlenmemiştir.

Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalar:

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

Hastalara Bölüm 4.2.'de yer alan doz uygulanmıştır.

Bütün hastalarda derin miyelosupresyon elde edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ 'nin üzerine çıkmasına kadar geçen süre, allojenik hastalarda 21 gün (aralık 12-47 gün), otolog hastalarda 11 gündür (aralık 10-15 gün). Bütün çocuklara nakil yapılmıştır. Primer veya sekonder graft rejeksiyonu olmamıştır. Allojenik hastaların %93'ünde tam kimerizm gözlenmiştir. Nakil sonrası ilk 100 günde ve ardından nakil sonrası bir yıl içinde tedavi rejimine bağlı ölüm gözlenmemiştir.

BUSİLVEX, fludarabin ile birlikte kullanıldığında;

Erişkinlerdeki klinik çalışmalar:

BUSİLVEX'in allojenik hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi fludarabin ile birlikte kullanımı ile ilgili güvenilirlik ve etkililik verileri 731 hastayı içeren, yayınlanmış 7 çalışmadan gelmektedir. Bu veriler miyeloid ve lenfoid maligniteleri olan, günde dört doz yerine intravenöz busulfan infüzyonu alan hastalardan elde edildi.

Hastalar, busulfanı 3,2 mg/kg günde tek doz olarak 2 veya 3 gün süreyle aldılar. Hasta başına toplam doz 6,4 mg/kg ve 9,6 mg/kg arasındaydı.

Fludarabin kombinasyonu, hazırlama rejiminin yoğunluğu ayarlanarak, busulfan infüzyonu yapılan gün sayısında yapılan değişikliklerle yeterli miyeloablasyona izin vermektedir.

Hızlı ve tam sonuç, çalışmaların çoğunluğunda hastalarda %80-100 oranında sağlanmıştır. Yayınların çoğu, hastaların %90-100'ünde 30 gün üzerinde tam donör uyuşması sağlandığını göstermiştir. Uzun dönem sonuçları etkinin istenmeyen etkiler olmadan sürdüğünü doğrulamıştır.

İleriye dönük, çok merkezli Faz II çalışmada 18-65 yaş arası, farklı hematolojik maligniteleri olan 80 hastaya fludarabin ile (3 gün BUSİLVEX) yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi ile allojenik hematopoetik projenitör hücre nakli uygulandı. Bu çalışmada bir tane hariç tüm hastalara ortalama 15 (10-23 gün) gün içerisinde nakil uygulandı. 28. günde nötrofil normalleşme insidansı %98,8 (%85,7-99,9) oldu. Allojenik hematopoetik projenitör hücre nakli sonrası platelet engrafmanı ortalama 9 günde (1-16 gün) olmuştur.

İki yıllık sağ kalım oranı %61,9 olmuştur (%95CI, %51,1-72,7). İkinci yılda rölaps olmadan toplam mortalite %11,3 olmuştur (%95CI, %5,5-19,3) ve allojenik hematopoetik projenitör hücre naklinden rölaps ya da progresyon %43,8 (%95CI, %31,1-55,7) olarak gerçekleşmiştir. Kaplan-Meier'e göre tahmini hastaliksız 2 yıllık sağ kalım oranı %49,9 (%95CI, %32,6-72,7) olarak hesaplanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Erişkinlerdeki farmakokinetik

Emilim:

İntravenöz busulfanın farmakokinetik özellikleri, 124 değerlendirilebilir hastada, dört gün süreyle toplam 16 doz 2 saatlik intravenöz infüzyon uygulaması sonrasında incelenmiştir. Busulfanın intravenöz uygulaması sonrasında, hemen ve tam doz elde edilmiştir. 1 mg/kg dozunda oral ve 0,8 mg/kg dozunda intravenöz busulfan uygulanan erişkin hastalarda benzer plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. 102 hastada gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetiği analizinde, hastalar arasında (CV=%21) ve aynı hastada (CV=%12) busulfana maruz kalma değişkenliğinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Dağılım:

Nihai dağılım hacmi V_z 0,62 - 0,85 L/kg arasındadır. Beyin-omurilik sıvısındaki busulfan konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarına benzerdir ve bu konsantrasyonların antineoplastik aktivite için yetersiz olduğu düşünülmektedir. Plazma proteinlerine geri-

dönüşümlü bağlanma oranı yaklaşık %7, başta albümine olmak üzere, geri-dönüşümsüz bağlanma oranı ise yaklaşık %32 olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Plazmadaki total klirensi 2,25 - 2,74 mL/dak/kg arasında değişmektedir. Nihai yarılanma ömrü 2,8 - 3,9 saat arasında değişir.

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Günde dört doz kullanılan tedavi rejimiyle karşılaştırıldığında günde tek tedavi doz rejimi daha yüksek tepe konsantrasyonu ile karakterizedir, ardışık uygulamalar arasında ilaç birikim periyodu ve temizlenme periyodu gerektirmez (dolaşımdaki busulfan konsantrasyonu dışında). Yayınların gözden geçirilmesi, aynı çalışma içinde ya da farklı çalışmalar arasında uygulanan farmakokinetik serilerin karşılaştırılmasına imkan vermektedir. Bu karşılaştırmalar, doz veya uygulama takviminden bağımsız olarak değişmeyen dozdan bağımsız farmakokinetik değerler vermektedir. Busulfanın önerilen intravenöz uygulaması ister tek infüzyon (3,2 mg/kg) isterse bölünmüş 4 defada verilen infüzyon (0,8 mg/kg) eşit günlük plazma düzeyine maruz bırakmaktadır ve benzer hasta içi ve hastalar arası değişkenlik görülmektedir. Sonuç olarak intravenöz busulfanın EAA'sı (eğri altındaki alan) tedavi penceresi içinde değişmemektedir ve iki tedavi takvimi performansı benzerdir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

Busulfanla ilgili literatürde, EAA için terapötik pencerenin 900 - 1500 mikromol/L dak arasında (günlük 3600 ve 6000 mikromol/L dak arasındaki doza maruz kalmaya eşdeğer) olduğu belirtilmektedir. günde dört kez 0,8 mg/kg intravenöz busulfan uygulanarak yapılan klinik çalışmalar sırasında, hastaların %90'ından fazlasının EAA'larının, üst EAA sınırı olan 1500 mikromol/L dak altında ve en az %80'inin hedeflenen terapötik pencere sınırları içinde (900-1500 mikromol/L dak) olduğu gösterilmiştir. Benzer hedef oranı 3,2 mg/kg günde tek doz busulfan uygulandığında, günlük 3600 ve 6000 mikromol/L dak arasındaki doza maruz kalma durumunda da elde edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozukluğunun intravenöz busulfanın dispozisyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Hepatik fonksiyon bozukluğunun intravenöz busulfanın dispozisyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bununla beraber, bu popülasyonda karaciğer toksisitesi riski artabilir. 60 yaş üzerindeki hastalardaki mevcut intravenöz busulfan verileri bazında, yaşın busulfan klirensine etkisi gösterilmemiştir.

Pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikler

< 6 ay-17 yaş arasındaki çocuklarda, klirenste 2,49 - 3,92 mL/dak/kg arasında sürekli bir değişim gözlenmiştir. Nihai yarılanma ömrü 2,26 - 2,52 saat arasında değişmektedir.

Plazma maruziyeti hasta içi ve hastalar arası değişkenliği sırasıyla %20 ve %10'dan daha azdı. Popülasyon farmakokinetik analizi, vücut ağırlığına göre (3,5 - 62,5 kg), biyolojik duruma ve hastalık durumuna (kötü ve kötü huylu olmayan) göre yeterli dağılımı olan 205 çocukluk bir kohort grupta gerçekleştirildi ve böylece hematopoetik progenitor hücre nakline giden tüm farklı grupları temsil etti.

Bölüm 4.2'de önerilen dozaj, 9 kg'dan ağır çocukların %70-90'ında tedavi aralığında kalmak içindir (900-1500 mikromol/L.dak). Bununla birlikte 9 kg altındaki çocuklarda yüksek değişkenlik görülmekte ve %60 kadarında tedavi aralığında kalınmaktadır (900-1500 mikromol/L.dak). 9 kg altındaki çocukların %40'ında 1 mg/kg'ı takiben EAA, tedavi sınırlarının altında ya da üstünde olmak üzere eşit olarak dağılmaktadır: %20 <900 mikromol/L.dak ve %20 >1500 mikromol/L.dak. Bu nedenle 9 kg altındaki çocuklarda busulfan plazma konsantrasyonlarını izleyerek (tedavi edici ilaç dozu takibi) doz ayarlaması yapmak özellikle yeni doğanlarda ve çok küçük çocuklarda busulfan tedavi başarısını artırabilir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Busulfan, etki mekanizmaları temelinde potansiyel karsinojen olan bir madde sınıfında yer almaktadır. Busulfan, insanlardan elde edilen veriler bazında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, busulfana maruz kalma ve kanser arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Hayvanlardan elde edilen mevcut veriler, busulfanın karsinojenik potansiyelini doğrulamaktadır. Farelere intravenöz busulfan uygulaması, timus ve yumurtalık tümörlerinin insidansında anlamlı artışa neden olmuştur.

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

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

DMA sıçanlarda teratojeniktir. DMA'nın organogenez sırasında uygulanan 400 mg/kg/gün dozları, anlamlı gelişimsel anomalilere yol açmıştır. Neden olduğu malformasyonlar arasında, ciddi kalp ve/veya dammar anomalileri de yer almaktadır: ortak *truncus arteriosus* ve *ductus arteriosus* yokluğu, ana pulmoner kök ve pulmoner arter koarktasyonu, kalpte intraventriküler defektler. Diğer sık görülen anomaliler, yarı damak, anazarka, vertebral ve kaburgalarda iskelet anomalileridir. DMA erkek ve dişi kemirgenlerde üreme yeteneğini azaltır. Gebeliğin 4. gününde derialtına uygulanan tek bir 2,2 g/kg'lık doz, test edilen hamsterların %100'ünde gebeliği sonlandırmıştır. Sıçanlarda, dokuz gün süreyle uygulanan 450 mg/kg dozunda DMA, inaktif spermatogeneze neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dimetilasetamid
Polietilen glikol 400

6.2 Geçimsizlikler

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

BUSİLVEX polikarbonat şırınga ile kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Flakon: 36 ay

Seyreltilmiş çözelti

%5 dekstroz veya 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür ile seyreltilerek hazırlanan çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi aşağıdaki gibidir:

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

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).

Seyreltilmiş çözeltiyi dondurmuyunuz.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Bir kutuda 1 flakon.

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

BUSİLVEX'in hazırlanması

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

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

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

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

Seyreltilecek BUSİLVEX miktarının ve seyreltici miktarının hesaplanması:

BUSİLVEX kullanılmadan önce, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Seyreltici miktarı BUSİLVEX hacminin 10 katı olmalı ve nihai busulfan konsantrasyonunun yaklaşık 0,5 mg/mL olması sağlanmalıdır. Örneğin:

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

- BUSİLVEX miktarı:

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

Y: hastanın kg olarak ağırlığı

D: BUSİLVEX dozu (bkz. Bölüm 4.2)

- Seyreltici miktarı:

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

Nihai infüzyon çözeltisini hazırlamak için (A) mL BUSİLVEX, (B) mL seyreltici (9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi ya da %5 dekstroz çözeltisi) ile karıştırılmalıdır

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması:

- BUSİLVEX, deneyimli bir sağlık personeli tarafından, steril aktarma teknikleri kullanılarak hazırlanmalıdır. Polikarbonat olmayan bir enjektöre iğne takıldıktan sonra:

- Hesaplanan miktarda BUSİLVEX flakondan çekilir.
- Enjektör içeriği, seçilen seyrelticiyi önceden hesaplanan miktarda içeren intravenöz torbaya (veya enjektöre) aktarılır. Her zaman BUSİLVEX seyreltici üzerine eklenmelidir; seyreltici BUSİLVEX üzerine eklenmemelidir. BUSİLVEX, %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroz içermeyen bir intravenöz torbaya aktarılmamalıdır.

- Seyreltilen çözelti, alt üst edilerek birkaç kez karıştırılmalıdır.

Seyreltme sonrasında, 1 mL infüzyon çözeltisi 0,5 mg busulfan içerir.

Seyreltilen BUSİLVEX, berrak, renksiz bir çözeltidir.

Kullanım Talimatları

Her infüzyondan önce ve sonra, kateter hattı yaklaşık 5 mL %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanır.

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

Reçete edilen BUSİLVEX dozunun tamamı iki ya da üç saat içinde uygulanmalıdır.

Küçük miktarlar, 2 saat içinde elektrikli enjektör kullanılarak uygulanabilir. Bu durumda, BUSİLVEX infüzyonuna başlamadan önce tıbbi ürünle kullanıma hazırlanmış, küçük damla odalı (0,3 - 0,6 mL) infüzyon setleri kullanılmalı, daha sonra set %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanmalıdır.

BUSİLVEX diğer intravenöz çözeltilerle aynı anda uygulanmamalıdır.

Uyumsuzluk nedeniyle BUSİLVEX, polikarbonat içeren infüzyon bileşikleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd/Japonya lisansıyla
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No. 4
34467 Maslak-Sarıyer / İSTANBUL
Tel: 0 212 366 84 00
Fax: 0 212 286 31 94

8. RUHSAT NUMARASI

2014/921

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ