

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Busulfan Fresenius Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: busulfan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar koncentrata sadrži 6 mg busulfana (60 mg busulfana u 10 mL koncentrata).
Jedan mililitar rastvora nakon razblaživanja sadrži 0,5 mg busulfana.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).
Bistar, bezbojan viskoznan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena leka Busulfan Fresenius Kabi nakon čega sledi primena ciklofosfamida (BuCy2) indikovana je kao terapija kondicioniranja pre konvencionalne transplantacije hematopoetskih progenitorskih ćelija (engl. *haematopoietic progenitor cell transplantation*, HPCT) kod odraslih pacijenata, kada se ova kombinacija smatra najboljom dostupnom opcijom.

Primena leka Busulfan Fresenius Kabi koji sledi nakon primene fludarabina (FB) indikovana je kao terapija kondicioniranja pre transplantacije hematopoetskih progenitorskih ćelija (HPCT) kod odraslih pacijenata koji su kandidati za protokol kondicioniranja smanjenog intenziteta (engl. *reduced-intensity conditioning*, RIC).

Primena leka Busulfan Fresenius Kabi nakon čega sledi primena ciklofosfamida (BuCy4) ili melfalana (BuMel) indikovana je kao terapija kondicioniranja pre konvencionalne transplantacije hematopoetskih progenitorskih ćelija kod pedijatrijskih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Primenu leka Busulfan Fresenius Kabi mora da nadgleda lekar iskusan u terapiji kondicioniranja koje prethodi transplantaciji hematopoetskih progenitorskih ćelija.

Primena leka Busulfan Fresenius Kabi prethodi transplantaciji hematopoetskih progenitorskih ćelija (HPCT).

Doziranje

Lek Busulfan Fresenius Kabi u kombinaciji sa ciklofosfamidom ili melfalanom

Odrasli pacijenti

Preporučena doza i raspored primene je sledeći:

- 0,8 mg/kg telesne mase (TM) busulfana primenjenog kao infuzija u trajanju od 2 sata, svakih 6 sati tokom 4 uzastopna dana, u ukupno 16 doza;
- potom sledi primena ciklofosfamida u dozi od 60 mg/kg/dan tokom 2 dana sa početkom od najmanje 24 sata nakon 16. doze busulfana (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 0 do 17 godina)

Preporučena doza leka Busulfan Fresenius Kabi je sledeća:

Stvarna telesna masa (kg)	Doza busulfana (mg/kg)
< 9	1,0
9 do < 16	1,2
16 do 23	1,1
> 23 do 34	0,95
> 34	0,8

nakon čega sledi:

- 4 ciklusa sa 50 mg/kg telesne mase (TM) ciklofosfamida (BuCy4) ili
- jedna primena 140 mg/m² melfalana (BuMel) sa početkom najmanje 24 sata nakon 16. doze busulfana (videti odeljak 4.5).

Lek Busulfan Fresenius Kabi se primenjuje kao infuzija u trajanju od 2 sata, svakih 6 sati tokom 4 uzastopna dana, odnosno ukupno 16 doza pre primene ciklofosfamida ili melfalana i transplantacije hematopoetskih progenitorskih ćelija (HPCT).

Stariji pacijenti

Pacijenti stariji od 50 godina (n=23) uspešno su lečeni busulfanom bez prilagođavanja doze. Međutim, o bezbednosti primene busulfana kod pacijenata starijih od 60 godina dostupni su samo ograničeni podaci. Kod starijih pacijenata treba primeniti iste doze (videti odeljak 5.2) kao i za odrasle (< 50 godina starosti).

Lek Busulfan Fresenius Kabi u kombinaciji sa fludarabinom (FB)

Odrasli pacijenti

Preporučena doza i raspored primene je sledeći:

- fludarabin se primenjuje jednom dnevno kao infuzija u trajanju od sat vremena u dozi od 30 mg/m² tokom 5 uzastopnih dana ili u dozi od 40 mg/m² tokom 4 uzastopna dana;
- busulfan se primenjuje u dozi od 3,2 mg/kg kao infuzija u trajanju od 3 sata, jednom dnevno, odmah nakon fludarabina, tokom 2 ili 3 uzastopna dana.

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 0 do 17 godina)

Bezbednost i efikasnost FB-a u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Stariji pacijenti

Primena terapijskog režima FB-a nije specifično ispitivana kod starijih pacijenata. Međutim, u publikacijama je prijavljeno da je više od 500 pacijenata starosti ≥ 55 godina, koji su bili na terapijskom režimu kondicioniranja fludarabinom, imalo ishode efikasnosti slične kao kod mlađih pacijenata. Prilagođavanje doze nije se smatralo neophodnim.

Gojazni pacijenti

Odrasli

Kod gojaznih pacijenata, mora se razmotriti doziranje koje se zasniva na prilagođenoj idealnoj telesnoj masi (engl. *adjusted ideal body weight*, ITM).

Idealna telesna masa (ITM) izračunava se na sledeći način:

ITM za muškarce (kg) = 50 + 0,91 x (visina u cm-152);

ITM za žene (kg) = 45 + 0,91 x (visina u cm-152).

Prilagođena idealna telesna masa (PITM) izračunava se na sledeći način:

$PITM = ITM + 0,25 \times (\text{telesna masa} - ITM)$.

Pedijatrijska populacija

Primena ovog leka se ne preporučuje se kod gojazne dece i adolescenata sa indeksom telesne mase (kg)/(m²) > 30 kg/m² sve dok dodatni podaci ne budu dostupni.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nisu sprovedena, međutim, kako se busulfan umereno ekskretuje urinom, kod ovih pacijenata se ne preporučuje prilagođavanje doze.

Ipak, preporučuje se oprez (videti odeljke 4.8 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Busulfan nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Preporučuje se oprez, naročito kod onih pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Način primene

Lek Busulfan Fresenius Kabi je namenjen za intravensku primenu.

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Ovaj lek se pre primene mora razblažiti. Mora se postići konačna koncentracija od oko 0,5 mg/mL busulfana.

Lek Busulfan Fresenius Kabi se primenjuje kao intravensku infuziju pomoću centralnog venskog katetera.

Za uputstva o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Lek Busulfan Fresenius Kabi se ne sme primenjivati kao brza intravenska, *bolus* ili periferna injekcija.

Svi pacijenti moraju primiti premedikaciju antikonvulzivnim lekovima kako bi se sprečile konvulzije koje su prijavljivane pri primeni velikih doza busulfana.

Preporučuje se primena antikonvulzivnih lekova 12 sati pre primene busulfana do 24 sata nakon poslednje doze busulfana.

U ispitivanjima kod odraslih i dece, pacijenti su primali ili fenitoin ili benzodiazepine kao terapiju za profilaksu konvulzija (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Antiemetike treba primeniti pre prve doze busulfana i nastaviti sa njihovom primenom prema ustaljenom rasporedu u skladu sa lokalnom praksom tokom primene leka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Trudnoća (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posledica terapije busulfanom pri preporučenoj dozi i režimu doziranja je teška mijelosupresija koja se javlja kod svih pacijenata. Mogu se razviti teška granulocitopenija, trombocitopenija, anemija ili bilo koje kombinacije navedenih stanja. Tokom terapije i sve do postizanja oporavka moraju se često pratiti kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu sliku belih krvnih ćelija i broj trombocita.

Za sprečavanje i lečenje infekcija tokom neutropenijskog perioda, mora se razmotriti preventivna ili empirijska upotreba lekova protiv infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih). Kada je to medicinski indikovano, potrebno je primeniti suportivna sredstva za povećanje broja trombocita i crvenih krvnih ćelija i primeniti faktore rasta kao što je sredstvo za stimulaciju rasta granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF).

Kod odraslih, broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$ pri medijani od 4 dana nakon transplantacije se javio kod 100% pacijenata i do oporavka je došlo pri medijani od 10 dana nakon autologne i 13 dana nakon alogene transplantacije (medijana neutropenijskog perioda od 6, odnosno 9 dana).

Trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/L$ ili potreba za transfuzijom trombocita) se javila kod 98% pacijenata pri medijani od 5-6 dana. Anemija (hemoglobin $< 8,0 \text{ g/dL}$) se javila kod 69% pacijenata.

U pedijatrijskoj populaciji, ukupan broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$ pri medijani od 3 dana nakon transplantacije, se javio kod 100% pacijenata, u trajanju od 5 dana nakon autologne i 18,5 dana nakon alogene transplantacije. Kod dece se trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/L$ ili potreba za transfuzijom trombocita) javila kod 100% pacijenata. Anemija (hemoglobin $< 8,0 \text{ g/dL}$) se javila kod 100% pacijenata.

Kod dece telesne mase $< 9 \text{ kg}$, praćenje terapije lekom može biti opravdano od slučaja do slučaja, naročito kada se radi o izrazito mladoj deci i novorođenčadi (videti odeljak 5.2).

Ćelije u Fankonijevoj anemiji su preosetljive na agense koja stvaraju poprečne veze. Postoji ograničeno kliničko iskustvo sa primenom busulfana kao komponente protokola kondicioniranja pre HSCT-a kod dece sa Fankonijevom anemijom. Stoga, busulfan treba upotrebljavati uz oprez kod ovih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Busulfan nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Budući da se busulfan uglavnom metaboliše putem jetre, potreban je oprez kada se busulfan primenjuje kod pacijenata koji već imaju oštećenje funkcije jetre, naročito kod onih sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Preporučuje se da se tokom terapije kod ovih pacijenata redovno i 28 dana nakon transplantacije prate vrednosti transaminaze, alkalne fosfataze i bilirubina u serumu, kako bi se rano otkrila hepatotoksičnost.

Glavna komplikacija koja se može dogoditi tokom terapije busulfanom je vensko-okluzivna bolest jetre.

Pacijenti koji su prethodno primili terapiju zračenjem, u dozi većoj ili jednakoj kao tri ciklusa hemioterapije, ili su im već ranije transplantirane progenitorske ćelije mogu biti pod povećanim rizikom (videti odeljak 4.8).

Potreban je oprez kada se paracetamol koristi pre (manje od 72 sata) ili istovremeno sa busulfanom zbog mogućeg smanjenja metabolizma busulfana (videti odeljak 4.5).

Kao što je potvrđeno u kliničkim ispitivanjima, nije bilo lečenih pacijenata koji su doživeli srčanu tamponadu ili druge specifične kardiološke toksičnosti koje su povezane sa busulfanom. Međutim, srčanu funkciju treba redovno pratiti kod pacijenata koji primaju busulfan (videti odeljak 4.8).

Pojava akutnog respiratornog distres sindroma sa posledičnim otkazivanjem pluća povezanim sa intestinalnom plućnom fibrozom, prijavljena je u ispitivanjima sa busulfanom kod jednog pacijenta koji je umro, iako jasna etiologija nije utvrđena. Pored toga, busulfan može da indukuje plućnu toksičnost koja može da poveća efekte ostalih citotoksičnih agenasa. Stoga, potrebno je obratiti pažnju na ove plućne probleme kod pacijenata sa terapijom zračenjem medijastinuma ili pluća u anamnezi (videti odeljak 4.8).

Periodično praćenje funkcije bubrega treba razmotriti kod pacijenata tokom terapije busulfanom (videti odeljak 4.8).

Tokom terapije velikim dozama busulfana prijavljeni su epileptički napadi. Poseban oprez je potreban kada se preporučena doza busulfana primenjuje pacijentima sa epileptičkim napadima u anamnezi. Pacijenti treba da dobijaju odgovarajuću antikonvulzivnu profilaksu. U ispitivanjima sprovedenim kod odraslih i dece, podaci za busulfan dobijeni su kada se za profilaksu epileptičkih napada istovremeno primenjivao ili fenitoin ili benzodiazepini. Efekat ovih antikonvulzivnih lekova na farmakokinetiku busulfana istraživao je u studiji e faze II (videti odeljak 4.5).

Pacijentu treba objasniti povećani rizik od drugog malignog oboljenja. Na osnovu podataka dobijenih praćenjem kod ljudi, Međunarodna agencija za istraživanja raka (engl. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) klasifikovala je busulfan kao humani karcinogen. Svetska zdravstvena organizacija zaključila je da između izloženosti busulfanu i raku postoji uzročno-posledična veza. Kod pacijenata oboleli od

leukemije koji su lečeni busulfanom dogodili su se mnogi različiti citološki poremećaji, a kod nekih su se pojavili karcinomi. Smatra se da busulfan može da izazove leukemiju (engl. *leukemogenic*).

Plodnost

Busulfan može smanjiti plodnost. Stoga se muškarcima lečenim busulfanom preporučuje da tokom terapije i do 6 meseci nakon završetka terapije ne planiraju potomstvo i da potraže savet o kriokonzervaciji (čuvanju) sperme pre terapije zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti zbog lečenja busulfanom.

Kod pacijentkinja u predmenopauzi često se pojavljuju simptomi supresijae jajnika i amenoreja sa simptomima menopauze. Terapija busulfanom kod devojčica u preadolescenciji sprečilo je nastupanje puberteta zbog insuficijencije jajnika. Kod pacijenata muškog pola, prijavljena je impotencija, sterilitet, azoospermija i atrofija testisa. Rastvarač dimetilacetamid (DMA), takođe može da ošteti plodnost. DMA smanjuje plodnost kod glodara muškog i ženskog pola (videti odeljke 4.6 i 5.3).

Slučajevi trombotičke mikroangiopatije nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (HCT), uključujući i smrtno slučajeve, zabeleženi su u protokolima kondicioniranja sa velikim dozama u kojima se busulfan daje u kombinaciji sa drugom terapijom za kondicioniranje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena specifična klinička ispitivanja kako bi se procenile lek-lek interakcije između intravenski primenjenog busulfana i itrakonazola ili metronidazola. Na osnovu objavljenih ispitivanja sprovedenih kod odraslih, pokazano je da primena itrakonazola kod pacijenata koji primaju velike doze busulfana može da dovede do smanjenja klirensa busulfana. Takođe, objavljene su i prijave slučajeva povećanih koncentracija busulfana u plazmi nakon primene metronidazola. Pacijente koji su istovremeno lečeni busulfanom i itrakonazolom ili metronidazolom treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova toksičnosti busulfana. Nisu uočene interakcije kada je busulfan primenjivan u kombinaciji sa flukonazolom (antifungalni lek).

Objavljena ispitivanja kod odraslih, opisuju da ketobemidon (analgetik) može da bude povezan sa velikim koncentracijama busulfana u plazmi. Zbog toga se preporučuje poseban oprez kada se ova dva leka kombinuju.

Kod odraslih tokom primene terapijskog režima BuCy2 prijavljeno je da vremenski razmak između poslednje peroralne primene busulfana i prve primene ciklofosfamida može da utiče na razvoj toksičnosti. Smanjena učestalost vensko-okluzivne bolesti jetre (engl. *Hepatic Veno Occlusive Disease, HVOD*) i toksičnosti povezane sa drugim terapijskim režimima uočena je kod pacijenata kada je vreme kašnjenja (engl. *lag time*) između poslednje peroralne doze busulfana i prve doze ciklofosfamida > 24 sata.

Busulfan i fludarabin nemaju zajednički metabolički put.

U objavljenim ispitivanjima kod odraslih, za terapijski režim FB-a, nisu prijavljene nikakve međusobne lek-lek interakcije između intravenski primenjenog busulfana i fludarabina.

U pedijatrijskoj populaciji je tokom terapijskog režima BuMel prijavljeno da primena melfalana u periodu kraćem od 24 sata nakon poslednje peroralne primene busulfana može da utiče na razvoj toksičnosti.

Primećeno je povećanje izloženosti busulfanu tokom istovremene primene busulfana i deferasiroksa. Mehanizam interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Preporučuje se redovno praćenje koncentracije busulfana u plazmi i, ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu busulfana kod bolesnika koji se leče ili su nedavno bili lečeni deferasiroksom.

Za paracetamol je opisano da smanjuje nivo glutaciona u krvi i tkivima pa zbog toga može da smanji klirens busulfana kada se upotrebljavaju u kombinaciji (videti odeljak 4.4).

Za profilaksu epileptičkih napada kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa intravenski primenjenim busulfanom primenjivao se ili fenitoin ili benzodiazepini (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Prijavljeno je da istovremena sistemska primena fenitoina kod pacijenata koji oralno primaju velike doze busulfana povećava klirens busulfana zbog indukcije glutation-S-transferaze, dok kada se benzodiazepini kao što su diazepam, klonazepam ili lorazepam koriste za sprečavanje epileptičkih napada uz velike doze busulfana nisu prijavljene interakcije.

Nisu uočeni dokazi indukcionog efekta fenitoina na osnovu podataka o busulfanu.

Kliničko ispitivanje faze II, sprovedeno je kako bi se procenio uticaj profilaktičke terapije za epileptičke napade na farmakokinetiku intravenski primenjenog busulfana. U ovom ispitivanju su 24 odrasla pacijenta primila antikonvulzivnu terapiju klonazepamom (0,025 - 0,03 mg/kg/dan u obliku kontinuirane intravenske (i.v.) infuzije) i farmakokinetički podaci tih pacijenata su upoređeni sa podacima u anamnezi prikupljenim od pacijenata lečenih fenitoinom. Analiza podataka primenom metoda populacione farmakokinetike pokazala je da ne postoje razlike u klirensu intravenski primenjenog busulfana između terapija koje su zasnovane na fenitoinu i klonazepamu pa su zbog toga postignute slične izloženosti busulfanu u plazmi bez obzira na vrstu profilaktičke terapije epileptičkih napada.

Nisu uočene interakcije kada je busulfan kombinovan sa antiemeticima 5 HT₃ kao što su ondansetron ili granisetron.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivne mere kontracepcije tokom terapije i do 6 meseci nakon terapije.

Trudnoća

HPCT je kontraindikovano kod trudnica; zbog toga je primena busulfana kontraindikovana tokom trudnoće. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (embriofetalna smrtnost i malformacije) (videti odeljak 5.3).

Podataka o primeni busulfana ili DMA kod trudnica nema ili su ograničeni. Prijavljeno je nekoliko slučajeva kongenitalnih abnormalnosti kod primene niskih peroralnih doza busulfana, što nije nužno povezano sa aktivnom supstancom, a izloženost u trećem tromesečju može biti povezana sa oštećenjem intrauterinog rasta.

Dojenje

Nije poznato da li se busulfan i DMA izlučuju u majčino mleko kod ljudi. Zbog svog tumorogenog potencijala koji je busulfan pokazao u ispitivanjima sprovedenim kod ljudi i na životinjama, dojenje treba prekinuti tokom terapije busulfanom.

Plodnost

Busulfan i DMA mogu da oštete plodnost kod muškaraca ili žena. Zbog toga se pacijentima preporučuje da tokom terapije i do 6 meseci nakon terapije ne planiraju potomstvo, i da zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti, pre terapije zatraže savet o kriokonzervaciji sperme (videti odeljak 4.4).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Busulfan u kombinaciji sa ciklofosamidom ili melfalanom

Kod odraslih

Informacije o neželjenim reakcijama dobijene su iz dva klinička ispitivanja busulfana (n=103).

Ozbiljne toksičnosti koje uključuju hematološki, hepatički i respiratorni sistem smatrane su očekivanim posledicama protokola kondicioniranja i procesa transplantacije. One uključuju infekcije i reakciju graft

protiv domaćina (engl. *Graft-Versus Host Disease*, GVHD), koji su, iako nisu bili direktno povezani, bili glavni uzroci morbiditeta i smrtnosti, naročito kod alogene HPCT.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Mijelosupresija i imunosupresija bile su željeni terapijski efekti protokola kondicioniranja. Zbog toga, svi pacijenti su imali značajnu citopeniju: leukopeniju 96%, trombocitopeniju 94% i anemiju 88%. Medijana vremena do pojave neutropenije bila je 4 dana za autologne i alogene pacijente. Medijana trajanja neutropenije bila je 6 dana za autologne i 9 dana za alogene pacijente.

Poremećaji imunskog sistema

Podaci o incidenci akutne reakcije graft protiv domaćina (a-GVHD) prikupljeni su u ispitivanju OMC-BUS-4 (alogeno) (n=61). Ukupno je 11 pacijenata (18%) imalo a-GVHD. Incidenca a-GVHD-a stepena I-II bila je 13% (8/61), dok je incidenca stepena III-IV bila 5% (3/61). Akutni GVHD ocenjen je kao ozbiljan kod 3 pacijenta. Hroničan GVHD (c-GVHD) prijavljen je u slučaju da je bio težak ili da je uzrok smrti, a kao uzrok smrti prijavljen je kod 3 pacijenta.

Infekcije i infestacije

Jednu ili više epizoda infekcije imalo je 39% pacijenata (40/103), od čega je 83% (33/40) ocenjeno kao blage ili umerene. Zapaljenje pluća bilo je sa smrtnim ishodom kod 1% (1/103), a po život ugrožavajuće kod 3% pacijenata. Ostale infekcije smatrane su teškim kod 3% pacijenata. Povišena telesna temperatura je prijavljena kod 87% pacijenata i ocenjena kao blaga/umerena kod 84% i kao teška kod 3%. 47% pacijenata imalo je drhtavicu koja je bila ocenjena kao blaga/umerena kod 46% i kao teška kod 1% slučajeva.

Hepatobilijarni poremećaji

15% ozbiljnih neželjenih događaja uključivalo je toksičnost jetre. HVOD je prepoznat kao potencijalna komplikacija terapije kondicioniranja nakon transplantacije. Šest od 103 pacijenta (6%) imalo je HVOD. HVOD se javio kod: 8,2% (5/61) alogenih pacijenata (sa smrtnim ishodom kod 2 pacijenta) i 2,5% (1/42) autolognih pacijenata. Povećane vrednosti bilirubina (n=3) i povećane vrednosti AST (n=1) takođe su zabeležene. Dva od gore navedena četiri pacijenta sa ozbiljnom serumskom hepatotoksičnošću bili su među pacijentima sa dijagnostifikovanom HVOD-om.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

U ispitivanjima busulfana kod jednog pacijenta je zabeležen smrtni ishod zbog akutnog respiratornog distres sindroma sa posledičnim otkazivanjem pluća povezanog sa intersticijalnom fibrozom pluća.

Pedijatrijska populacija

Informacije o neželjenim reakcijama dobijene su iz kliničkog ispitivanja pedijatrijske populacije (n=55). Ozbiljne toksičnosti koje uključuju hepatički i respiratorni sistem smatrane su očekivanim posledicama protokola kondicioniranja i procesa transplantacije.

Poremećaji imunskog sistema

Podaci o incidenci akutne reakcije graft protiv domaćina (a-GVHD) prikupljeni su kod alogenih pacijenata (n=28). Ukupno je 14 pacijenata (50%) imalo a-GVHD. Incidenca a-GVHD stepena I-II bila je 46,4% (13/28), dok je incidenca stepena III-IV bila 3,6% (1/28). Hronični GVHD prijavljen je samo ako je bio uzrok smrti: jedan pacijent je preminuo 13 meseci nakon transplantacije.

Infekcije i infestacije

Infekcije (dokumentovane i nedokumentovane febrilne neutropenije) je imalo 89% pacijenata (49/55). Blaga/umerena povišena telesna temperatura prijavljena je kod 76% pacijenata.

Hepatobilijarni poremećaji

Povećane vrednosti transaminaza stepena 3 prijavljene su kod 24% pacijenata. Vensko-okluzivna bolest (engl. *veno occlusive disease*, VOD) je prijavljena kod 15% (4/27) autolognih i 7% (2/28) alogenih transplantacija. Uočena venska-okluzivna bolest nije bila niti sa smrtnim ishodom niti teška i u svim slučajevima je izlečena.

Busulfan u kombinaciji sa fludarabinom (FB)

Kod odraslih

Bezbednosni profil busulfana u kombinaciji sa fludarabinom (FB) ispitivan je pregledom neželjenih reakcija prijavljenih u objavljenim podacima iz kliničkih ispitivanja protokola kondicioniranja smanjenog intenziteta. U tim ispitivanjima, ukupno je 1574 pacijenata primilo FB kao protokol kondicioniranja smanjenog intenziteta pre transplantacije hematopoetskih progenitorskih ćelija.

Mijelosupresija i imunosupresija bile su željeni terapijski efekti protokola kondicioniranja i posledično nisu smatrane neželjenim dejstvima.

Infekcije i infestacije

Pojava epizoda infekcija ili reaktivacija oportunističkih infektivnih uzročnika uglavnom pokazuje imunološki status pacijenta koji prima protokol kondicioniranja.

Najčešće infektivne neželjene reakcije bile su reaktivacija citomegalovirusa (CMV) [raspon: 30,7% - 80,0%], reaktivacija Epstein-Barr virusa (EBV) [raspon: 2,3% - 61%], bakterijske infekcije [raspon: 32,0% - 38,9%] i virusne infekcije [raspon: 1,3% - 17,2%].

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Najveća učestalost mučnine i povraćanja iznosila je 59,1%, a najveća učestalost stomatitisa iznosila je 11%.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Pretpostavlja se da su protokoli kondicioniranja koji sadrže fludarabin povezani sa većim incidencama oportunističkih infekcija nakon transplantacije zbog imunosupresivnog dejstva fludarabina. Hemoragijski cistitis u kasnoj fazi koji se pojavljuje 2 nedelje nakon transplantacije verovatno je povezan sa virusnom infekcijom/reaktivacijom. Hemoragijski cistitis uključujući hemoragijski cistitis indukovani virusnom infekcijom prijavljen je u rasponu između 16% i 18,1%.

Hepatobilijarni poremećaji

VOD je prijavljen u rasponu između 3,9% i 15,4%.

Smrtnost povezana sa terapijom/smrtnost koja nije povezana sa relapsom (engl. *treatment-related mortality/non-relapse mortality*, TRM/NRM) prijavljena do dana + 100 nakon transplantacija takođe je ispitivana putem pregleda objavljenih podataka iz kliničkih ispitivanja. Smatralo se da se smrtni ishodi mogu pripisati sekundarnim neželjenim dejstvima nakon HPCT-a, a i da nisu povezani sa relapsom/progresijom postojećih hematoloških malignih bolesti.

Najčešći uzroci prijavljenih smrtnih ishoda povezanih sa terapijom/smrtnih ishoda koji nisu povezani sa relapsom bili su infekcija/sepsa, GVHD, oboljenja pluća i otkazivanje organa.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$) ili nepoznato (ne mogu se procieniti na osnovu dostupnih podataka). Neželjena dejstva uočena nakon stavljanja leka u promet navedena su sa učestalošću „Nepoznato” u tabelama.

Busulfan u kombinaciji sa ciklofosfamidom ili melfalanom

Neželjene reakcije prijavljene i kod odraslih i kod dece, više od jednog izolovanog slučaja, navedene su u nastavku, po klasama sistema organa i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	Vrlo često	Često	Povremeno	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Rinitis Faringitis			

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija Pancitopenija			
Poremećaji imunskog sistema	Alergijska reakcija			
Endokrini poremećaji				Hipogonadizam**
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Hiperglikemija Hipokalcemija Hipokalemija Hipomagnezemija Hipofosfatemija	Hiponatremija		
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost Depresija Insomnija	Konfuzija	Delirijum Nervoza Halucinacije Agitacija	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Vrtoglavica		Epileptički napadi Encefalopatija Cerebralno krvarenje	
Poremećaji oka				Istanjenje kornee kataraktom Poremećaji sočiva**
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Aritmija Atrijalna fibrilacija Kardiomegalija Perikardijalna efuzija Perikardiitis	Ventrikularne ekstrasistole Bradikardija	
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija Hipotenzija Tromboza Vazodilatacija		Femoralna arterijska tromboza Slabljenje kapilara	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja Epistaksa Kašalj Štucanje	Hiperventilacija Respiratorno otkazivanje Alveolarne hemoragije Astma Atelektazis Pleuralna efuzija	Hipoksija	Intestinalno oboljenje pluća**
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis Dijareja Bol u abdomenu Nauzeja Povraćanje Dispepsija Ascites Konstipacija Nelagodnost u anusu	Hematemezis Ileus Ezofagitis	Gastrointestinalna hemoragija	Hipoplazija zuba**

Hepatobilijarni poremećaji	Hepatomegalija Žutica	Vensko-okluzivna bolest jetre*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Pruritus Alopecija	Deskvamacija kože Eritem Poremećaji pigmentacije		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija Bol u leđima Artralgija			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Dizurija Oligurija	Hematurija Umerena insuficijencija bubrega		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Prerana menopauza Insuficijencija jajnika**
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija Drhtavica Povišena telesna temperatura Bol u grudima Edem Generalizovani edem Bol Bol ili inflamacija na mestu primene Mukozitis			
Ispitivanja	Povećane vrednosti transaminaza Povećane vrednosti bilirubina Povećane vrednosti GGT Povećane vrednosti alkalnih fosfataza Povećanje telesne mase Neobičajeni zvuk pri disanju Povećane vrednosti kreatinina	Povećanje BUN (urea nitrat u krvi) Smanjenje ejskione frakcije		

* vensko-okluzivna bolest jetre češća je u pedijatrijskoj populaciji.

** prijavljeno nakon stavljanja leka u promet kod intravenski (i.v.) primenjenog busulfana

*** prijavljeno nakon stavljanja leka u promet kod oralne upotrebe busulfana

Busulfan u kombinaciji sa fludarabinom (FB)

Učestalost svake neželjene reakcije predstavljene u sledećoj tabeli definisana je prema najvećoj incidenci uočenoj u objavljenim kliničkim ispitivanjima protokola kondicioniranja smanjenog intenziteta za koje je populacija lečena FB-om jasno identifikovana, bez obzira na rasporede primene busulfana i parametre praćenja. Neželjene reakcije koje su prijavljene kao više od jednog izolovanog slučaja navedene su u nastavku po klasama sistema organa i prema učestalosti.

Klasa sistema organa	Vrlo često	Često	Nepoznato*
Infekcije i infestacije	Virusna infekcija CMV reaktivacija EBV reaktivacija Bakterijska infekcija	Invazivna gljivična infekcija Pulmonarna infekcija	Apces u mozgu Celulitis Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoalbuminemija Poremećaj elektrolita Hiperglikemija		Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji			Agitacija Stanje konfuzije Halucinacija
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja Poremećaji nervnog sistema [koji nigde drugo nisu klasifikovani]	
Kardiološki poremećaji			Atrijalna fibrilacija
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Pulmonarna hemoragija	Respiratorna insuficijencija
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja Povraćanje Dijareja Stomatitis		Gastrointestinalna hemoragija Hipoplazija zuba *
Hepatobilijarnji poremećaji	Vensko-okluzivna bolest jetre		Žutica Oboljenja jetre
Poremećaji kože i potkočnog tkiva		Osip	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Hemoragijski cistitis*	Poremećaj funkcije bubrega	Oligurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Mukozitis		Astenija Edem Bol
Ispitivanja	Povećane vrednosti transaminaza Povećana vrednost bilirubina Povećane vrednosti alkalnih fosfataza	Povećana vrednost kreatinina	Povećana vrednost laktatne dehidrogenaze u krvi Povećana vrednost mokraćne kiseline u krvi Povećana vrednost uree u krvi Povećana vrednost GGT Povećanje telesne mase

* prijavljeno nakon dobijanja dozvole za leka

** uključuje hemoragijski cistitis indukovano virusnom infekcijom

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Glavni toksični efekat je teška mijeloablacija i pancitopenija, ali mogu biti pogođeni i centralni nervni sistem, jetra, pluća i gastrointestinalni sistem.

Ne postoji poznati antidot za busulfan osim transplantacije hematopoetskih progenitorskih ćelija. Ukoliko transplantacija hematopoetskih progenitorskih ćelija izostane, preporučena doza busulfana uzrokovala bi predoziranje busulfanom. Hematološki status treba pažljivo pratiti i moraju se primeniti snažne suportivne mere u skladu sa medicinskom indikacijom.

U dva izveštaja je navedeno da je busulfan moguće ukloniti dijalizom pa u slučaju predoziranja treba razmotriti dijalizu. Budući da se busulfan metaboliše konjugacijom sa glutationom, može da se razmotri primena glutatona.

Potrebno je uzeti u obzir da će predoziranje busulfanom takođe povećati izloženost DMA. Glavni toksični efekti kod ljudi bili su hepatotoksičnost i efekti na centralni nervni sistem (CNS). Promene CNS-a prethode svakom od težih neželjenih dejstava. Nije poznat specifični antidot za predoziranje sa DMA. U slučaju predoziranja lečenje bi uključivalo opštu suportivnu negu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, alkilirajući antineoplastici, alkilsulfonati

ATC šifra: L01AB01

Mehanizam dejstva

Busulfan je potentan citotoksičan lek i bifunkcionalni alkilirajući agens. Otpuštanje metansulfonatnih grupa u vodenoj sredini stvara ugljenikove jone koji mogu da alkiliraju DNK, što se smatra važnim biološkim mehanizmom za njegovo citotoksično dejstvo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Busulfan u kombinaciji sa ciklofosamidom

Kod odraslih

Dokumentacija o bezbednosti primene i efikasnosti busulfana u kombinaciji sa ciklofosamidom u protokolu BuCy2 pre konvencionalnog alogenog i/ili autolognog HPCT-a dobijena je iz dva klinička ispitivanja (OMC-BUS-4 i OMC-BUS-3).

Dva prospektivna, nekontrolisana, otvorena ispitivanja jedne grupe pacijenata, faze II, sprovedena su kod pacijenata sa hematološkim bolestima, od kojih je većina imala uznapredovalu bolest.

Uključene bolesti bile su akutna leukemija nakon prve remisije, u prvom ili naknadnom relapsu, u prvoj remisiji (veliki rizik) ili neuspešnim indukcijama; hronična mijeloidna leukemija u hroničnoj ili uznapredovaloj fazi; primarna refraktorna ili rezistentno-relapsna *Hodgkin*-ova bolest ili *non-Hodgkin*-ov limfom i mijelodisplastični sindrom.

Pacijenti su primali busulfan u dozama od 0,8 mg/kg svakih 6 sati u infuziji u ukupno 16 doza nakon čega je sledio ciklofosfamid 60 mg/kg jednom na dan tokom dva dana (protokol BuCy2). Parametri primarne efikasnosti u ovim ispitivanjima bili su mijeloablacija, primanje grafta, relaps i preživljavanje. U oba ispitivanja su svi pacijenti primili protokol sa 16/16 doza busulfana. Nijedan pacijent nije prekinuo lečenje zbog neželjenih reakcija povezanih sa busulfanom.

Svi pacijenti su imali tešku mijelosupresiju. Vreme do dostizanja apsolutnog broja neutrofila (ABN) većeg od $0,5 \times 10^9/L$ bilo je 13 dana (raspon 9-29 dana) kod alogenih pacijenata (OMC-BUS 4) i 10 dana (raspon 8-19 dana) kod autolognih pacijenata (OMC-BUS 3). Transplantacija je sprovedena kod svih uključenih pacijenata. Nije bilo primarnog niti sekundarnog odbacivanja grafta. Ukupna smrtnost i smrtnost bez relapsa više od 100 dana nakon transplantacije bila je (8/61) 13%, odnosno (6/61) 10% kod alotransplantiranih pacijenata. Tokom istog perioda nije bilo smrtnih ishoda kod autolognih primalaca.

Pedijatrijska populacija

Dokumentacija o bezbednosti i efikasnosti busulfana u kombinaciji sa ciklofosfamidom u protokolu BuCy4 ili sa melfalanom u protokolu BuMel pre konvencionalnog alogenog i/ili autolognog HPCT-a dobijena je iz kliničkog ispitivanja F60002 IN 101 G0.

Pacijenti su primili doziranje navedeno u odeljku 4.2.

Svi pacijenti su imali tešku mijelosupresiju. Vreme do dostizanja apsolutnog broja neutrofila (ABN) većeg od $0,5 \times 10^9/L$ bilo je 21 dan (raspon 12-47 dana) kod alogenih pacijenata i 11 dana (raspon 10-15 dana) kod autolognih pacijenata. Kod sve dece je sprovedena transplantacija. Nije bilo primarnog niti sekundarnog odbacivanja grafta. Potpuni himerizam uočen je kod 93% alogenih pacijenata. Nije bilo smrtnih ishoda povezanih sa protokolom tokom prvih 100 dana nakon transplantacije i do godinu dana nakon transplantacije.

Busulfan u kombinaciji sa fludarabinom (FB)

Kod odraslih

Dokumentacija o bezbednosti i efikasnosti busulfana u kombinaciji sa fludarabinom (FB) pre alogenog HPCT-a dobijena je iz pregleda literature 7 objavljenih ispitivanja koja uključuju 731 pacijenta sa mijeloidnim ili limfoidnim malignim bolestima koja beleže primenu intravenskog busulfana primenjenog kao infuzija jednom dnevno umesto četiri doza dnevno.

Pacijenti su primili protokol kondicioniranja koji je zasnovan na primeni fludarabina nakon čega je odmah primenjena doza od 3,2 mg/kg busulfana jednom dnevno 2 ili 3 uzastopna dana. Ukupna doza busulfana po pacijentu iznosila je između 6,4 mg/kg i 9,6 mg/kg.

Kombinacija sa FB-om dozvolila je dovoljnu mijeloablaciju moduliranu intenzitetom protokola kondicioniranja putem varijacije broja dana infuzije busulfana. U većini ispitivanja zabežene su stope brzog i potpunog primanja grafta kod 80 - 100% pacijenata. U većini publikacija zabeležen je potpuni donorski himerizam na dan + 30 za 90 - 100% pacijenata. Dugoročni ishodi potvrdili su da je efikasnost održana bez neočekivanih dejstava.

Podaci iz nedavno završenog, prospektivnog, multicentričnog ispitivanja faze II koje je uključivalo 80 pacijenata, uzrasta od 18 do 65 godina, sa dijagnozom različitih hematoloških malignih bolesti, koji su se podvrgnuli alogenom HCT-u sa protokolom kondicioniranja smanjenog intenziteta sa FB-om (3 dana busulfana) postali su dostupni. U tom ispitivanju kod svih osim jednog pacijenta, došlo je do primanja grafta sa medijanom od 15 (raspon 10 - 23) dana nakon alogenog HCT-a. Kumulativna incidenca oporavka neutrofila u 28. danu iznosila je 98,8% (95%-tni CI, 85,7 - 99,9%). Primanje grafta trombocita dogodilo se sa medijanom od 9 (raspon 1 - 16) dana nakon alogenog HCT-a.

Dvogodišnja stopa ukupnog preživljavanja (OS) iznosila je 61,9% (95%-tni CI, 51,1 - 72,7%). Nakon 2 godine, ukupna incidenca smrtnosti koja nije povezana sa relapsom iznosila je 11,3% (95%CI, 5,5 - 19,3%), a incidenca od relapsa ili progresije od alogenog HCT-a iznosila 43,8% (95%-tni CI, 31,1 - 55,7%). Kaplan-Meier-ova procena preživljavanja bez progresije bolesti nakon 2 godine iznosila je 49,9% (95%CI, 32,6 - 72,7).

5.2. Farmakokinetički podaci

Ispitivana je farmakokinetika busulfana. Informacije o biotransformaciji i eliminaciji zasnovane su na oralno primenjenom busulfanu.

Farmakokinetika kod odraslih

Resorpcija

Farmakokinetika intravenski primenjenog busulfana ispitivana je kod 124 pacijenta koje je bilo moguće oceniti nakon intravenske infuzije u trajanju od 2 sata, ukupno 16 doza tokom četiri dana. Nakon intravenske infuzije busulfana odmah je dostignuta potpuna raspoloživost doze. Slična izloženost u krvi primećena je kada je poređena koncentracija u plazmi kod odraslih pacijenata koji su busulfan primali oralno u dozi od 1 mg/kg i intravenski u dozi od 0,8 mg/kg. Populacionom farmakokinetičkom analizom sprovedenom kod 102 pacijenta dokazana je mala inter- (CV=21%) i intravarijabilnost (CV=12%) pacijenata na izloženost busulfanu.

Distribucija

Terminalni volumen distribucije V_z bio je u rasponu između 0,62 i 0,85 L/kg.

Koncentracije busulfana u cerebrospinalnoj tečnosti uporedive su sa onima u plazmi, iako su te koncentracije verovatno nedovoljne za antineoplastično dejstvo.

Reverzibilno vezivanje za plazmatske proteine bilo je otprilike 7%, dok je nereverzibilno vezivanje, primarno za albumin, bilo 32%.

Biotransformacija

Busulfan se uglavnom metaboliše konjugacijom sa glutationom (spontano i posredovano glutation-S-transferazom). Konjugat glutationa zatim se oksidacijom dalje metaboliše u jetri. Ne smatra se da bilo koji metabolit značajno doprinosi bilo efikasnosti, bilo toksičnosti.

Eliminacija

Ukupni klirens u plazmi bio je u rasponu od 2,25 - 2,74 mL/min/kg. Poluvreme eliminacije bilo je u rasponu od 2,8 do 3,9 sati.

Približno 30% primenjene doze izlučuje se u urin tokom 48 sati, pri čemu je 1% nepromenjenog busulfana.

Eliminacija u feces je zanemariva. Nereverzibilno vezivanje za proteine može biti objašnjenje nepotpune eliminacije. Nije isključeno dejstvo dugotrajnih metabolita.

Linearnost

Nakon intravenske primene busulfana do 1 mg/kg je dokazano povećanje izloženosti busulfanu proporcionalno dozi.

U poređenju sa režimom četiri puta dnevno, režim jednom dnevno karakteriše veća maksimalna koncentracija, nema akumulacije leka i period eliminacije leka iz organizma (bez koncentracije busulfana u cirkulaciji) je između dve uzastopne primene. Pregled literature omogućava poređenje farmakokinetičkih serija sprovedeno ili unutar istog ispitivanja ili između ispitivanja i pokazalo je da su nezavisno od doze farmokinetički parametri nepromenjeni bez obzira na doziranje ili raspored primene. Čini se da je preporučena doza intravenskog busulfana primenjena ili kao pojedinačna infuzija (3,2 mg/kg) ili kao 4 podeljene infuzije (0,8 mg/kg) obezbedila ekvivalentnu dnevnu izloženost u plazmi sa sličnom varijabilnošću i kod istog i između više pacijenata. Kao rezultat, kontrola vrednosti PIK intravenski primenjenog busulfana unutar terapijskih okvira nije promenjena i pokazano je slično ciljano dejstvo između dva rasporeda.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Literatura o busulfanu sugerise da je preporučen terapijski raspon vrednosti PIK između 900 i 1500 mikromol/L.minut po primeni (ekvivalentno dnevnoj izloženosti između 3600 i 6000 mikromol/L.minutu).

Tokom kliničkih ispitivanja sa intravenski primenjenim busulfanom primenjenim u dozi od 0,80 mg/kg četiri puta dnevno, vrednosti PIK kod 90% svih pacijenata bile su manje od gornje granice vrednosti PIK (1500 mikromol/L.minuta) i najmanje 80% bilo je unutar ciljanog terapijskog raspona (900-1500 mikromol/L.minuta). Slična ciljana stopa postiže se unutar dnevne izloženosti od 3600 – 6000 mikromol/L.minutu koja sledi nakon primene intravenskog busulfana od 3,2 mg/kg jednom dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Efekte oštećene funkcije bubrega na dejstvo intravenski primenjenog busulfana nisu procenjeni. Efekte oštećene funkcije jetre na dejstvo intravenski primenjenog busulfana nisu procenjeni. Međutim, rizik od toksičnosti za jetru može biti povećan u toj populaciji. Na osnovu dostupnih podataka o intravenski primenjenom busulfanu kod pacijenata starijih od 60 godina nema dokaza o uticaju uzrasta na klirens busulfana.

Pedijatrijska populacija

Kontinuirana promena klirensa u rasponu od 2,49 do 3,92 mL/minut/kg utvrđena je kod dece u uzrastu od < 6 meseci do 17 godina. Poluvreme eliminacije bilo je u rasponu od 2,24 do 2,5 sati. Inter- i intravarijabilnosti pacijenata u izloženosti u plazmi bile su manje od 20%, odnosno 10%. Sprovedena je populaciona farmakokinetička analiza u kohorti od 205 dece adekvatno raspoređene u skladu sa telesnom masom (3,5 do 62,5 kg), biološkim svojstvima i svojstvima oboljenja (maligna i nemaligna), pa prema tome je reprezentativna za visoku heterogenost dece koja su podvrgnuta HPCT-u. To ispitivanje je pokazalo prevladavajući uticaj telesne mase na varijabilnost farmakokinetike busulfana kod dece u odnosu na površinu tela ili uzrast. Preporučeno doziranje kod dece navedeno u odeljku 4.2 omogućilo je da više od 70% pa sve do 90% djece \geq 9 kg postigne terapijski raspon (900-1500 mikromol/L.minuta). Međutim, kod dece < 9 kg postignuta je veća varijabilnost koja je dovela do toga da 60% dece postigne terapijski raspon (900-1500 mikromol/L.minuta). Kod 40% dece telesne mase < 9 kg izvan cilja, vrednost PIK je bila ravnomerno raspoređena ili ispod ili iznad ciljnih ograničenja; tj. po 20% < 900 i > 1500 mikromol/L.min nakon 1 mg/kg. S obzirom na to, za decu telesne mase < 9 kg praćenje koncentracija busulfana u plazmi (terapijsko praćenje leka) kod prilagođavanja doze može poboljšati ciljano dejstvo busulfana, naročito kod izrazito mlade dece i novorođenčadi.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka:

Uspešna transplantacija ostvarena je kod svih pacijenata tokom II faze ispitivanja, što ukazuje da su ciljane vrednosti PIK bile odgovarajuće. Pojavljivanje VOD-a nije bilo povezano sa prekomernom izloženošću. Odnos farmakokinetike i farmakodinamike praćen je između stomatitisa i vrednosti PIK kod autolognih pacijenata i između povećanja vrednosti bilirubina i vrednosti PIK u kombinovanoj analizi autolognih i alogernih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Busulfan je mutagen i klastogen. Busulfan je bio mutagen kod bakterija *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* i ječma. Busulfan je indukovao hromozomske aberacije *in vitro* (ćelije glodara i ljudi) i *in vivo* (glodari i ljudi). Različite aberacije hromosoma uočene su na ćelijama pacijenata koji oralno primaju busulfan.

Busulfan pripada klasi supstanci koje su potencijalno karcinogene na osnovu svojih mehanizama dejstva. Na osnovu podataka dobijenih iz ispitivanja sprovedenih kod ljudi, Međunarodna agencija za istraživanja raka (IARC) klasifikovala je busulfan kao humani karcinogen. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) zaključila je da postoji uzročno-posledična veza između izloženosti busulfanu i kancera. Dostupni podaci dobijeni iz ispitivanja sprovedenih na životinjama podržavaju karcinogeni potencijal busulfana. Intravenska primena busulfana na miševima značajno je povećala učestalost tumora timusa i jajnika.

Busulfan je teratogen kod pacova, miševa i zečeva. Malformacije i anomalije obuhvatale su značajne promene mišićno-koštanog sistema, povećanje telesne mase i veličine. Busulfan je kod skotnih ženki pacova uzrokovao sterilnost kod muških i ženskih potomaka zbog odsutnosti germinalnih ćelija u testisima i

jajnicima. Pokazalo se da busulfan uzrokuje sterilnost kod glodara. Busulfan je smanjio broj jajnih ćelija ženki pacova i inukovao sterilnost kod mužjaka pacova i hrčaka.

Ponovljene doze DMA proizvele su znakove toksičnosti jetre, koji su se prvo pokazali kao povećanje vrednosti kliničkih enzima u serumu nakon čega su usledile histopatološke promene hepatocita. Veće doze mogu da uzrokuju nekrozu jetre, a oštećenje jetre može biti vidljivo nakon jedne izloženosti velikim dozama.

DMA je teratogen kod pacova. Doze DMA 400 mg/kg/dan primenjene tokom organogeneze izazvale su značajne razvojne anomalije. Malformacije su uključivale teške anomalije srca i/ili glavnih krvnih sudova: zajednički *truncus arteriosus* i odsutnost *ductus arteriosus*, koarktacija stabla plućne arterije i plućnih arterija, intraventrikularni defekti srca. Ostale česte anomalije obuhvatale su rasep nepca, anasarku i koštane anomalije pršljenova i rebara. DMA oštećuje plodnost kod mužjaka i ženki glodara. Jedna doza 2,2 g/kg s.c. (supkutano) primenjena 4. dana gestacije urokovala je prekid trudnoće kod 100% testiranih hrčaka. Kod pacova dnevna doza DMA 450 mg/kg koja je davana pacovima devet dana uzrokovala je inaktivnu spermatogenezu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dimetilacetamid
Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Zbog inkompatibilnosti, polikarbonatni špricevi ne smeju biti korišćeni sa busulfanom.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice

2 godine

Rok upotrebe nakon razblaživanja

Hemijska i fizička stabilnost prilikom primene nakon razblaživanja u 5%-tnom rastvoru glukoze ili 0,9%-tnom (9 mg/mL) rastvoru natrijum-hlorida za injekciju, pokazana je za:

- 8 sati (uključujući vreme primene infuzije) nakon razblaživanja ako se čuva na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 12 sati nakon razblaživanja ako se čuva na temperaturi $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ nakon čega se čuva 3 sata na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (uključujući vreme primene infuzije).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah nakon razblaživanja.

Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od gore navedenih uslova, kada je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzavati razblaženi rastvor.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je providna staklena bočica (tip I) koja sadrži 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju u sa gumenim zatvaračem presvučenim teflonom i aluminijumskim "flip-off" zaštitnim zatvaračem. Bočica je omotana toploskupljajućom plastičnom folijom.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 8 intermedijernih pakovanja u kojim se nalazi po 1 staklena bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju (8 x 10 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema leka Busulfan Fresenius Kabi

Treba uzeti u obzir procedure za pravilno rukovanje i odlaganje citostatika.

Sve procedure prenosa zahtevaju strogu primenu aseptičkih tehnika, po mogućnosti upotrebu zaštitne komore sa vertikalnim laminarnim strujanjem vazduha.

Kao i sa drugim citotoksičnim supstancama potreban je oprez prilikom rukovanja rastvorom busulfana i njegove pripreme:

- Preporučuje se upotreba rukavica i zaštitne odeće.
- Ako koncentrat ili razblaženi rastvor busulfana dođe u dodir sa kožom ili sluzokožom, odmah ih temeljno isperite vodom.

Proračun količine leka Busulfan Fresenius Kabi koju je potrebno razblažiti i količine rastvora

Pre upotrebe, lek Busulfan Fresenius Kabi se mora razblažiti rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili rastvorom 5%-tne glukoze za injekciju.

Količina rastvarača mora biti 10 puta veća od zapremine leka Busulfan Fresenius Kabi, što će osigurati konačnu koncentraciju busulfana od približno 0,5 mg/mL. Na primer:

Količina leka Busulfan Fresenius Kabi i rastvarača koji se moraju primeniti izračunavaju se na sledeći način: za pacijenta sa telesnom masom Y kg:

- Količina leka Busulfan Fresenius Kabi:

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

$\frac{\quad}{6 \text{ (mg/mL)}} = A \text{ mL leka Busulfan Fresenius Kabi koji je potrebno razblažiti}$

6 (mg/mL)

Y: telesna masa pacijenta u kg

D: doza busulfana (videti odeljak 4.2)

- Količina rastvarača:

$(A \text{ mL leka Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ mL rastvarača}$

Za pripremu finalnog rastvora za infuziju, dodajte (A) mL leka Busulfan Fresenius Kabi u (B) mL rastvarača (rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili 5%-tni rastvor glukoze za injekciju)

Priprema rastvora za infuziju

- Lek Busulfan Fresenius Kabi mora pripremiti zdravstveni radnik koristeći se sterilnim tehnikama prenosa. Koristeći nepolikarbonatni špric sa iglom:
 - iz bočice se mora izvući izračunata zapremina leka Busulfan Fresenius Kabi.
 - sadržaj šprica mora se ubrizgati u intravensku kesu (ili špric) koja već sadrži izračunatu količinu odabranog rastvarača. Lek Busulfan Fresenius Kabi se uvek mora dodati rastvaraču, a ne rastvarač u koncentrat. Lek Busulfan Fresenius Kabi se ne sme unositi u intravensku kesu koja ne sadrži rastvarač natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili 5%-tni rastvor glukoze za injekciju.
- Razblaženi rastvor mora se temeljno promešati okretanjem nekoliko puta.

Nakon razblaživanja 1 mL rastvora za infuziju sadrži 0,5 mg busulfana.

Razblaženi lek Busulfan Fresenius Kabi je bistar, bezbojan rastvor.

Uputstvo za upotrebu

Pre i nakon svake primene infuzije isperite uvedeni kateter sa približno 5 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili rastvora glukoze (5%) za injekciju.

Preostali lek u cevima za primenu ne sme se ispirati jer brza infuzija busulfana nije testirana i ne preporučuje se.

Ukupna propisana doza busulfana mora se primeniti tokom dva ili tri sata, zavisno od protokola kondicioniranja.

Manje zapremine se mogu primenjivati tokom 2 sata pomoću električnih špriceva. U ovom slučaju, potrebno je primenjivati infuzijske setove sa minimalnim prostorom za ubrizgavanje (tj. 0,3-0,6 mL), napuniti rastvorom leka pre početka stvarne primene busulfana i potom isprati rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili rastvorom glukoze (5%) za injekciju.

Busulfan se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim intravenskim rastvorom.

Polikarbonatni špricevi se ne smeju upotrebljavati za primenu busulfana.

Sme se primenjivati samo bistar rastvor bez ikakvih čestica.

Lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima za citotoksične lekove.

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 88b, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02425-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.