

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Busulfan Pliva 6 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 6 mg busulfana (60 mg u 10 ml).

Nakon razrjeđivanja: 1 ml otopine sadrži 0,5 mg busulfana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Busulfan Pliva nakon kojeg slijedi ciklofosamid (BuCy2) indiciran je kao terapija kondicioniranja prije konvencionalnog presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica u odraslih bolesnika kada se ta kombinacija smatra najboljom raspoloživom mogućnošću.

Busulfan Pliva koji slijedi nakon fludarabina (FB) indiciran je kao terapija kondicioniranja prije presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica u odraslih bolesnika koji su kandidati za protokol kondicioniranja smanjenog intenziteta.

Busulfan Pliva nakon kojeg slijedi ciklofosamid (BuCy4) ili melfalan (BuMel) indiciran je kao terapija kondicioniranja prije konvencionalnog presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica u pedijatrijskih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka Busulfan Pliva mora nadzirati liječnik iskusan u terapiji kondicioniranja koje prethodi presađivanju hematopoetskih progenitorskih stanica.

Primjena lijeka Busulfan Pliva prethodi presađivanju hematopoetskih progenitorskih stanica (HPCT, engl. haematopoietic progenitor cell transplantation).

Doziranje

Busulfan Pliva u kombinaciji s ciklofosamidom ili melfalanom

U odraslih

Preporučena doza i raspored primjene je sljedeći:

- 0,8 mg/kg tjelesne težine (TT) busulfana u obliku dvosatne infuzije svakih 6 sati tijekom 4 uzastopna dana u ukupno 16 doza,
- potom slijedi ciklofosamid u dozi od 60 mg/kg/dan tijekom 2 dana s početkom najmanje 24 sata nakon 16. doze lijeka Busulfan Pliva (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija (0 do 17 godina)

Preporučena doza lijeka Busulfan Pliva je sljedeća:

Stvarna tjelesna težina (kg)	Doza lijeka Busulfan Pliva (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 slijedi:

- 4 ciklusa sa 50 mg/kg tjelesne težine (TT) ciklofosfamida (BuCy4) ili
- jedna primjena 140 mg/m² melfalana (BuMel)
s početkom najmanje 24 sata nakon 16. doze lijeka Busulfan Pliva (vidjeti dio 4.5).

Busulfan Pliva se primjenjuje kao dvosatna infuzija svakih 6 sati tijekom 4 uzastopna dana odnosno ukupno 16 doza prije ciklofosfamida ili melfalana i presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica (HPCT).

Stariji bolesnici

Bolesnici stariji od 50 godina (n=23) uspješno su liječeni busulfanom bez prilagođavanja doze. No, o sigurnoj primjeni busulfana u bolesnika starijih od 60 godina dostupni su samo ograničeni podaci. Jednake doze (vidjeti dio 5.2) se trebaju primijeniti za starije bolesnike kao i za odrasle (< 50 godina starosti).

Busulfan Pliva u kombinaciji s fludarabinom (FB)

U odraslih

Preporučena doza i raspored primjene je sljedeći:

- fludarabin primijenjen kao jednosatna infuzija jednom dnevnom od 30 mg/m² 5 uzastopnih dana ili od 40 mg/m² 4 uzastopna dana.
- Busulfan Pliva se primjenjuje u dozi od 3,2 mg/kg kao trosatna infuzija jednom dnevno odmah nakon fludarabina u 2 ili 3 uzastopna dana.

Pedijatrijska populacija (0 do 17 godina)

Sigurnost i djelotvornost FB-a u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Stariji bolesnici

Primjena protokola FB-a nije se specifično ispitala u starijih bolesnika. Međutim, u publikacijama je zabilježeno da je više od 500 bolesnika u dobi od ≥ 55 godina s protokolima kondicioniranja FB-om imalo ishod djelotvornosti sličan mlađim bolesnicima. Nije se smatralo potrebnim prilagođavati dozu.

Pretili bolesnici

U odraslih

Za pretila bolesnike mora se razmotriti doziranje na temelju prilagođene idealne tjelesne težine (PITT).

Idealna tjelesna težina (ITT) izračunava se na sljedeći način:

ITT za muškarce (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{visina u cm} - 152)$;

ITT za žene (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{visina u cm} - 152)$.

Prilagođena idealna tjelesna težina (PITT) izračunava se na sljedeći način:

PITT = ITT + 0,25x (stvarna tjelesna težina - ITT).

U pedijatrijskoj populaciji

Primjena lijeka ne preporučuje se u pretila djece i adolescenata s indeksom tjelesne

mase

Težina (kg)/ (m²) > 30 kg/m² sve dok ne budu dostupni dodatni podaci.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena, no kako se busulfan umjereno izlučuje u urin, u tih se bolesnika ne preporučuje prilagodba doze.

Ipak, preporučuje se oprez (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Busulfan nije ispitan na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre.

Preporučuje se oprez, osobito u onih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Mjere koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Busulfan Pliva se prije primjene mora razrijediti. Mora se postići konačna koncentracija od otprilike 0,5 mg/ml busulfana. Busulfan Pliva treba primijeniti intravenskom infuzijom putem centralnog venskog katetera.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Busulfan Pliva se ne smije primjenjivati brzo intravenskom, bolusnom ili perifernom injekcijom.

Svi bolesnici moraju primiti premedikaciju antikonvulzivnim lijekovima kako bi se spriječili napadaji koji su prijavljeni uz primjenu visoke doze busulfana.

Preporučuje se primjena antikonvulzivnih lijekova 12 sati prije davanja lijeka Busulfan Pliva do 24 sata nakon zadnje doze lijeka Busulfan Pliva.

U ispitivanjima na odraslima i djeci, bolesnici su primali fenitoin ili benzodiazepine kao profilaktičnu terapiju napadaja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Antiemetike treba primijeniti prije prve doze lijeka Busulfan Pliva i nastaviti s njihovom primjenom prema dogovorenom rasporedu u skladu s lokalnom praksom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posljedica liječenja lijekom Busulfan Pliva u preporučenoj dozi i rasporedu je teška mijelosupresija koja se javlja u svih bolesnika. Moguć je razvoj teške granulocitopenije, trombocitopenije, anemije ili bilo koje kombinacije navedenih stanja. Tijekom liječenja i do postizanja oporavka moraju se često kontrolirati kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu sliku bijelih krvnih zrnaca i broj trombocita.

Za sprječavanje i liječenje infekcija tijekom neutropeničnog razdoblja mora se razmotriti preventivna ili empirijska upotreba lijekova protiv infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih). Kada je to medicinski indicirano, potrebno je primijeniti potporna sredstva za porast broja trombocita i crvenih krvnih stanica i upotrijebiti faktore rasta kao što je sredstvo za stimulaciju rasta granulocitnih kolonija (G-CSF).

U odraslih se apsolutan broj neutrofila < 0,5×10⁹/l pri medijanu od 4 dana nakon presađivanja pojavio u 100% bolesnika i oporavio u medijanu od 10 dana nakon autolognog i 13 dana nakon alogenog presađivanja (medijan neutropenijskog razdoblja od 6, odnosno 9 dana).

Trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ ili potreba za transfuzijom trombocita) se pojavila u medijanu od 5-6 dana u 98% bolesnika. Anemija (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se pojavila u 69% bolesnika.

U pedijatrijskoj populaciji apsolutan broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$ pri medijanu od 3 dana nakon presađivanja pojavio se u 100% bolesnika te se zadržao 5 dana nakon autolognog i 18,5 dana nakon alogenog presađivanja. U djece se trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$ ili potreba za transfuzijom trombocita) pojavila u 100% bolesnika. Anemija (hemoglobin $< 8,0$ g/dl) se pojavila u 100% bolesnika.

U djece < 9 kg praćenje terapijskog lijeka može biti opravdano ovisno o slučaju, naročito kada se radi o izrazito mladoj djeci i novorođenčadi (vidjeti dio 5.2).

Stanice u Fanconijevoj anemiji su preosjetljive na sredstva koja stvaraju poprečne veze. Postoji ograničeno kliničko iskustvo u primjeni busulfana kao komponente protokola kondicioniranja prije HSCT-a u djece s Fanconijevom anemijom. Stoga Busulfan Pliva treba upotrebljavati s oprezom kod ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Busulfan nije ispitivan na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. Budući da se busulfan većinom metabolizira putem jetre, potreban je oprez kada se Busulfan Pliva primjenjuje kod bolesnika koji već imaju oštećenje funkcije jetre, naročito u onih s teškim oštećenjem funkcije jetre. Preporučuje se da se prilikom liječenja tih bolesnika redovito prate serumske transaminaze, alkalna fosfataza i bilirubin 28 dana nakon presađivanja kako bi se rano otkrila hepatotoksičnost.

Glavna komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja lijekom Busulfan Pliva je vensko-okluzivna bolest jetre. Bolesnici koji su prethodno primili terapiju zračenjem, u dozi većoj ili jednakoj trima ciklusima kemoterapije, ili su im već prije presađene progenitorske stanice mogu biti pod povećanim rizikom (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez pri primjeni paracetamola prije (manje od 72 sata) ili istodobno s lijekom Busulfan Pliva zbog mogućeg skraćenja metabolizma busulfana (vidjeti dio 4.5).

Kao što je dokumentirano u kliničkim ispitivanjima, nije bilo liječenih bolesnika koji su doživjeli kardijalnu tamponadu ili ostale specifične kardijalne toksičnosti povezane s Busulfanom. No kardijalna se funkcija mora redovito nadzirati u bolesnika koji primaju Busulfan Pliva (vidjeti dio 4.8).

U ispitivanjima busulfana kod jednog bolesnika koji je preminuo prijavljena je pojava akutnog respiratornog distres sindroma s posljedičnim zatajenjem pluća povezanog s intersticijskom fibrozom pluća, premda nije utvrđena jasna etiologija. Osim toga, busulfan može inducirati plućnu toksičnost koja može povećati učinke ostalih citotoksičnih sredstava. Stoga je potrebno obratiti pozornost na plućne probleme u bolesnika s prethodnom anamnezom zračenja sredoprsja ili pluća (vidjeti dio 4.8).

Periodični nadzor funkcije bubrega mora se razmotriti u bolesnika tijekom liječenja lijekom Busulfan Pliva (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja busulfanom u visokim dozama prijavljeni su napadaji. Posebna pozornost potrebna je kada se preporučena doza lijeka Busulfan Pliva daje bolesnicima s anamnezom napadaja. Bolesnici trebaju primiti odgovarajuću antikonvulzivnu profilaksu. U ispitivanjima na odraslima i djeci podaci za busulfan dobiveni su kada se za profilaksu napadaja istodobno primjenjivao ili fenitoin ili benzodiazepini. Učinak tih antikonvulzivnih sredstava na farmakokinetiku busulfana ispitivan je u fazi II ispitivanja (vidjeti dio 4.5).

Bolesniku se mora objasniti povećani rizik od drugog malignog oboljenja. Na temelju podataka dobivenih na ljudima, Međunarodna agencija za istraživanja raka (engl. IARC) klasificirala je busulfan kao humani karcinogen. Svjetska zdravstvena organizacija zaključila je da između izloženosti busulfanu i raka postoji uzročno-posljedična veza. Bolesnici oboljeli od leukemije liječeni busulfanom

razvili su mnoge različite citološke abnormalnosti, a kod nekih su se razvili karcinomi. Busulfan se smatra leukemogenim.

Plodnost

Busulfan može smanjiti plodnost. Stoga se muškarcima liječenim lijekom Busulfan Pliva preporuča da tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon liječenja ne začinju dijete i da zatraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uslijed liječenja lijekom Busulfan Pliva. U bolesnica u predmenopauzi često se pojavljuje supresija jajnika i amenoreja sa simptomima menopauze. Liječenje busulfanom djevojčica u preadolescenciji spriječilo je nastupanje puberteta zbog zatajenja jajnika. U muških bolesnika prijavljena je impotencija, sterilnost, azoospermija i testikularna atrofija. Otapalo dimetilacetamid (DMA) također može smanjiti plodnost. DMA smanjuje plodnost u muških i ženskih glodavaca (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Slučajevi trombotičke mikroangiopatije nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HCT), uključujući i smrtno slučajeve, zabilježeni su u režimima kondicioniranja visokim dozama u kojima se busulfan daje u kombinaciji s drugom terapijom za kondicioniranje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena specifična klinička ispitivanja za procjenu lijek-lijek interakcije između intravenskog busulfana i itakonazola ili metronidazola. U objavljenim ispitivanjima na odraslima pokazalo se da primjena itakonazola na bolesnicima koji primaju visoke doze busulfana može rezultirati smanjenim klirensom busulfana. Objavljene su i prijave slučajeva povišenih razina busulfana u plazmi nakon primjene metronidazola. Bolesnike kojima se istovremeno daje busulfan i itakonazol ili metronidazol treba pobliže pratiti zbog moguće pojave znakova toksičnosti busulfanom.

Nisu zabilježene interakcije kada je busulfan kombiniran s flukonazolom (sredstvom protiv gljivica).

U objavljenim ispitivanjima na odraslima opisano je da ketobemidon (analgetik) može biti povezan s visokim razinama busulfana u plazmi. Stoga se preporučuje poseban oprez kada se ta dva sastojka kombiniraju.

U odraslih je tijekom primjene protokola BuCy2 prijavljeno da vremenski razmak između posljednje peroralne primjene busulfana i prve primjene ciklofosfamida može utjecati na razvoj toksičnosti. Smanjena incidencija vensko-okluzivne bolesti jetre (engl. HVD) i toksičnosti povezane s ostalim protokolima zabilježena je u bolesnika kada je vrijeme latencije između posljednje peroralne doze busulfana i prve doze ciklofosfamida > 24 sata.

Busulfan i fludarabin nemaju zajednički metabolički put.

Za protokol FB-a, u objavljenim ispitivanjima u odraslih nisu zabilježene nikakve međusobne interakcije između intravenskog busulfana i fludarabina.

U pedijatrijskoj je populaciji tijekom primjene protokola BuMel prijavljeno da primjena melfalana u razdoblju kraćem od 24 sata nakon posljednje peroralne primjene busulfana može utjecati na razvoj toksičnosti.

Za paracetamol je opisano da smanjuje razinu glutaciona u krvi i tkivima pa stoga može smanjiti klirens busulfana kada se upotrebljava u kombinaciji (vidjeti dio 4.4).

Za profilaksu napadaja u bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima provedenim s intravenskim busulfanom primjenjivao se ili fenitoin ili benzodiazepini (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Prijavljeno je da istodobna sistemska primjena fenitoina kod bolesnika koji primaju visoke peroralne doze busulfana povećava klirens busulfana zbog indukcije glutation-S-transferaze, dok za primjenu benzodiazepina kao što su diazepam, klonazepam ili lorazepam koji se primjenjuju za sprječavanje napadaja uz visoke doze busulfana nije prijavljena interakcija.

Nisu zabilježeni dokazi indukcijskog učinka fenitoina iz podataka o busulfanu. Faza II kliničkog

ispitivanja provedena je radi procjene utjecaja profilaktičke terapije napadaja na farmakokinetiku intravenskog busulfana. U tom su ispitivanju 24 odrasla bolesnika primila antikonvulzivnu terapiju klonazepamom (0,025-0,03 mg/kg/dan u obliku kontinuirane intravenske (i.v.) infuzije) i farmakokinetički podaci tih bolesnika uspoređeni su s povijesnim podacima prikupljenim od bolesnika liječenih fenitoinom. Analiza podataka populacijskom farmakokinetičkom metodom pokazala je da ne postoje razlike u klirensu intravenskog busulfana između liječenja koje se temelji na fenitoinu i klonazepamu pa su stoga postignute slične izloženosti plazme busulfanu bez obzira na vrstu profilaktičke terapije napadaja.

Primijećeno je povećanje izloženosti busulfanu tijekom istodobne primjene busulfana i deferasiroksa. Mehanizam interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Preporučuje se redovito pratiti koncentracije busulfana u plazmi i, ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu busulfana u bolesnika koji se liječe ili su nedavno bili liječeni deferasiroksom.

Nisu zabilježene interakcije kada je busulfan kombiniran s antiemeticima 5 HT₃ poput ondansetrona ili granisetrona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

HPCT je kontraindiciran u trudnica, stoga je Busulfan Pliva kontraindiciran tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (embriofetalnu smrtnost i malformacije) (vidjeti dio 5.3).

Podataka o primjeni busulfana ili DMA u trudnica nema ili su ograničeni. Prijavljeno je nekoliko slučajeva prirođenih abnormalnosti uz primjenu niskih peroralnih doza busulfana, što nije nužno povezano s djelatnom tvari, a izloženost u trećem tromjesečju može biti povezana s oštećenjem intrauterinog rasta.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do 6 mjeseci nakon liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se busulfan i DMA u majčino mlijeko u ljudi. Zbog svojeg potencijala tumorigenosti koji je busulfan pokazao u ispitivanjima na ljudima i životinjama, tijekom liječenja busulfanom treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Busulfan i DMA mogu narušiti plodnost u muškaraca ili žena. Stoga se preporučuje da tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon liječenja ne začinu dijete i da zatraže savjet o kriokonzervaciji sperme prije liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Busulfan u kombinaciji s ciklofosamidom i melfalanom

U odraslih

Informacije o nuspojavama dobivene su iz dva klinička ispitivanja (n=103) busulfana. Ozbiljne toksikosti koje su obuhvaćale hematološki, hepatički i respiratorni sustav smatrale su se očekivanim posljedicama protokola kondicioniranja i postupka presađivanja. To uključuje infekcije

i reakciju presatka protiv domaćina (GVHD, engl. Graft-versus host disease), koji su, iako nisu bili izravno povezani, bili glavni uzroci pobolijevanja i smrtnosti, naročito kod alogenog HPCT.

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Mijelosupresija i imunosupresija bile su željeni terapijski učinak protokola kondicioniranja. Stoga su svi bolesnici doživjeli značajnu citopeniju: leukopeniju 96%, trombocitopeniju 94% i anemiju 88%. Medijan vremena do neutropenije bio je 4 dana za autologne i alogene bolesnike. Medijan trajanja neutropenije bio je 6 dana za autologne i 9 dana za alogene bolesnike.

Poremećaji imunološkog sustava:

Podaci o incidenciji akutne reakcije presatka protiv domaćina (GVHD, engl. Graft-versus host disease) prikupljeni su u ispitivanju OMC-BUS-4 (alogeno) (n=61). Ukupno je 11 bolesnika (18%) doživjelo a-GVHD. Pojavnost I-II stupnja a-GVHD-a bila je 13% (8/61), dok je incidencija III-IV stupnja bila 5% (3/61). Akutni GVHD ocijenjen je ozbiljnim u 3 bolesnika. Kroničan GVHD (c-GVHD) prijavljen je ako je bio težak ili uzrok smrti, a kao uzrok smrti prijavljen je kod 3 bolesnika.

Infekcije i infestacije:

Jednu ili više epizoda infekcije doživjelo je 39% bolesnika (40/103), od čega je 83% (33/40) ocijenjeno blagima ili umjerenima. Upala pluća bila je smrtonosna u 1% (1/103), a po život opasna u 3% bolesnika. Ostale infekcije smatrale su se teškima u 3% bolesnika. Vrućica je prijavljena u 87% bolesnika i ocijenjena blagom/umjerenom u 84% i teškom u 3%. 47% bolesnika doživjelo je zamicu koja je bila ocijenjena blagom/umjerenom u 46% i teškom u 1% slučajeva.

Poremećaji jetre i žuči:

15% teških nuspojava uključivalo je toksičnost jetre. HVD je prepoznat kao potencijalna komplikacija terapije kondicioniranja nakon presađivanja. Šest od 103 bolesnika (6%) doživjeli su HVD. HVD se pojavio u: 8,2% (5/61) alogenih bolesnika (smrtonosno kod 2 bolesnika) i 2,5% (1/42) autolognih bolesnika. Povišeni bilirubin (n=3) i povišeni AST (n=1) također su zabilježeni. Dva od gore navedena četiri bolesnika s teškom serumskom hepatotoksičnošću bili su među bolesnicima s dijagnosticiranim HVD-om.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

U ispitivanjima busulfana jedan je bolesnik doživio smrtonosni slučaj akutnog respiratornog distres sindroma s posljedičnim zatajenjem pluća povezanog s intersticijskom fibrozom pluća.

Pedijatrijskoj populaciji

Informacije o nuspojavama dobivene su iz kliničkog ispitivanja pedijatrijske populacije (n=55). Ozbiljne toksičnosti koje su obuhvaćale hepatički i respiratorni sustav smatrale su se očekivanim posljedicama protokola kondicioniranja i postupka presađivanja.

Poremećaji imunološkog sustava:

Podaci o pojavnosti akutne reakcije presatka protiv domaćina (a-GVHD) prikupljeni su od alogenih bolesnika (n=28). Ukupno je 14 bolesnika (50%) doživjelo a-GVHD. Pojavnost a-GVHD I-II stupnja bila je 46,4% (13/28), dok je incidencija III-IV stupnja bila 3,6% (1/28). Kronični GVHD prijavljen je samo ako je bio uzrok smrti: jedan bolesnik preminuo je 13 mjeseci nakon presađivanja.

Infekcije i infestacije:

Infekcije (dokumentirane i nedokumentirane febrilne neutropenije) je doživjelo 89% bolesnika (49/55). Blaga/umjerena vrućica prijavljena je u 76% bolesnika

Poremećaji jetre i žuči:

Povišene transaminaze 3. stupnja prijavljene su u 24% bolesnika. Vensko-okluzivna bolest (engl. VOD) prijavljena je u 15% (4/27) autolognih i 7% (2/28) alogenih presađivanja. Zabilježena venska-okluzivna bolest nije bila niti smrtonosna niti teška i u svim slučajevima je izliječena.

Busulfan u kombinaciji s fludarabinom (FB)

U odraslih

Sigurnosni profil busulfana u kombinaciji s fludarabinom (FB) ispitan je putem pregleda nuspojava zabilježenih u objavljenim podacima iz kliničkih ispitivanja protokola kondicioniranja smanjenog intenziteta. U tim ispitivanjima ukupno je 1574 bolesnika primilo FB kao protokol kondicioniranja smanjenog intenziteta prije presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica.

Mijelosupresija i imunosupresija bile su željeni terapijski učinak protokola kondicioniranja i posljedično nisu smatrane nuspojavama.

Infekcije i infestacije:

Pojava infekcija ili reaktivacija oportunističkih infektivnih uzročnika uglavnom pokazuje imunološko stanje bolesnika koji prima protokol kondicioniranja.

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

Poremećaji probavnog sustava:

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Pretpostavlja se da su protokoli kondicioniranja koji sadrže fludarabin povezani s većim incidencijama oportunističkih infekcija nakon presađivanja zbog imunosupresivnog učinka fludarabina. Hemoragični cistitis u kasnoj fazi koji se pojavljuje 2 tjedna nakon presađivanja vjerojatno je povezan s virusnom infekcijom / reaktivacijom. Hemoragični cistitis uključujući hemoragični cistitis induciran virusnom infekcijom prijavljen je u rasponu između 16% i 18,1%.

Poremećaji jetre i žuči:

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

Smrtnost povezana s liječenjem/smrtost koja nije povezana s relapsom prijavljena do dana + 100 nakon presađivanja također je ispitana putem pregleda objavljenih podataka iz kliničkih ispitivanja. Smatralo ih se smrtnostima koje se mogu pripisati sekundarnim nuspojavama nakon HPCT-a, a ne povezanim s relapsom/progresijom postojećih hematoloških malignih bolesti.

Najčešći uzroci prijavljene smrtnosti povezane s liječenjem/smrtosti koja nije povezana s relapsom bili su infekcija/sepsa, GVHD, plućni poremećaji i zatajenje organa.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $<1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $<1/100$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave iz ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablicama pod „Nepoznato”.

Busulfan u kombinaciji s ciklofosfamidom ili melfalanom

Nuspojave prijavljene u odraslih i pedijatrijskih bolesnika veće brojnosti nego samo u izoliranim slučajevima navedene su u nastavku, prema klasifikaciji organskih sustava i po učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od težih do manje teških.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Rinitis Faringitis			

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Neutropenija Trombocitopenija Febrilna neutropenija Anemija			
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije			
Endokrini poremećaji				Hipogonadizam **
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija Hiperglikemija Hipokalcijemija Hipokalijemija Hipomagnezijemija Hipofosfatemija	Hiponatrijemija		
Psihijatrijski poremećaji	Tjeskoba Depresija Nesanica	Smetenost	Delirij Nervoza Halucinacije Agitacija	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Omaglica		Napadaji Encefalopatija Cerebralno krvarenje	
Poremećaji oka				Katarakta Stanjivanje rožnice Poremećaji leće ***
Srčani poremećaji	Tahikardija	Aritmija Fibrilacija atrija Kardiomegalija Perikardijalni izljev Perikarditis	Ventrikularne ekstrasistole Bradikardija	
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija Hipotenzija Tromboza Vazodilatacija		Tromboza femoralne arterije Sindrom curenja iz kapilara	

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Dispneja Epistaksa Kašalj Štucanje	Hiperventilacija Respiratorno zatajenje Alveolarna krvarenja Asthma Atelektaza Pleuralni izljev	Hipoksija	Intersticijska bolest pluća ** Plućna hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Stomatitis Proljev Bol u abdomenu Mučnina Povraćanje Dispepsija Ascites Konstipacija Nelagoda u anusu	Hematemiza Ileus Ezofagitis	Gastrointestinalno krvarenje	Hipoplazija zuba**
Poremećaji jetre i žuči	Hepatomegalija Žutica	Vensko-okluzivna bolest jetre *		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip Pruritis Alopecija	Deskvamacija kože Eritem Poremećaj pigmentacije		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija Bol u leđima Artralgija			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dizurija Oligurija	Hematurija Umjerena bubrežna insuficijencija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Preuranjena menopauza Zatajenje jajnika **
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija Zimica Vrućica Bol u prsištu Edem Generalizirani edem Bol Bol ili upala na mjestu injiciranja Mukozitis			

Pretrage	Povišene transaminaze Povišeni bilirubin Povišeni GGT Povišena alkalna fosfataza Povećanje tjelesne težine Abnormalni zvukovi disanja Povišeni kreatinin	Povišeni dušik iz ureje u krvi (BUN) Smanjena ejekcijska frakcija		
----------	--	--	--	--

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

** prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet s intravenskim (i.v.) busulfanom

*** prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet s peroralnim busulfanom

Busulfan u kombinaciji s fludarabinom (FB)

Incidencija svake nuspojave predstavljene u sljedećoj tablici definirana je prema najvećoj primijećenoj incidenciji u objavljenim kliničkim ispitivanjima protokola kondicioniranja smanjenog intenziteta za koje je populacija liječena FB-om jasno identificirana, neovisno o rasporedima primjene busulfana i ishodima. Nuspojave prijavljene kao više od jednog izoliranog slučaja navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Nepoznato*
Infekcije i infestacije	Virusna infekcija Reaktivacija virusa CMV Reaktivacija virusa EBV Bakterijska infekcija	Invazivna gljivična infekcija Plućna infekcija	Apsces mozga Celulitis Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoalbuminemija Poremećaj elektrolita Hiperglikemija		Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji			Agitacija Stanje smetenosti Halucinacija
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Poremećaji živčanog sustava [koji nisu drugdje klasificirani]	Cerebralno krvarenje Encefalopatija
Srčani poremećaji			Fibrilacija atrijske
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija	

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Plućno krvarenje	Respiratorno zatajenje Plućna hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Proljev Stomatitis		Gastrointestinalno Krvarenje Hipoplazija zuba*
Poremećaji jetre i žuči	Vensko-okluzivna bolest jetre		Žutica Poremećaji jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Hemoragični cistitis **	Poremećaj bubrega	Oligurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Mukozitis		Astenija Edem Bol
Pretrage	Povišene transaminaze Povišeni bilirubin Povišena alkalna fosfataza	Povišeni kreatinin	Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Povišena mokraćna kiselina u krvi Povišena urea u krvi Povišeni GGT Povišeni AST

* prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet

** uključuje hemoragični cistitis induciran virusnom infekcijom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Glavni toksični učinak je teška mijeloablacija i pancitopenija, no mogu biti pogođeni i središnji živčani sustav, jetra, pluća i probavni sustav.

Ne postoji poznati protulijek za busulfan osim presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica. U odsutnosti presađivanja hematopoetskih progenitorskih stanica preporučena doza lijeka Busulfan Pliva uzrokovala bi predoziranje busulfanom. Hematološki status mora se pomno pratiti i moraju se primijeniti snažne potporne mjere u skladu s medicinskom indikacijom.

U dva je izvješća navedeno da je busulfan dijalizibilan pa u slučaju predoziranja treba razmotriti dijalizu. Budući da se busulfan metabolizira konjugacijom s glutationom, može se razmotriti primjena glutatona.

Potrebno je uzeti u obzir da će predoziranje busulfanom ujedno povećati izloženost DMA. Glavni toksični učinci kod ljudi bili su hepatotoksičnost i učinci na središnji živčani sustav (SZS). Promjene

SŽS-a prethode svakoj od težih nuspojava. Nije poznat specifični protulijek za predoziranje s DMA. U slučaju predoziranja liječenje bi uključivalo općenite potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: alkilsulfonati, ATK oznaka: L01AB01.

Mehanizam djelovanja

Busulfan je učinkovito citotoksično sredstvo i bifunkcionalno alkalizirajuće sredstvo. Otpuštanje metansulfonatnih skupina u vodenom mediju stvara ugljikove ione koji mogu alkilirati DNK, što se smatra važnim biološkim mehanizmom za njegov citotoksičan učinak.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Busulfan u kombinaciji s ciklofosfamidom

U odraslih

Dokumentacija o sigurnosti i djelotvornosti busulfana u kombinaciji s ciklofosfamidom u protokolu BuCy2 prije konvencionalnog alogenog i/ili autolognog HPCT-a potječe iz dva klinička ispitivanja (OMC-BUS-4 i OMC-BUS-3).

Faza II dvaju prospektivnih, nekontroliranih, otvorenih ispitivanja jedne skupine bolesnika provedena su na bolesnicima oboljelim od hematoloških bolesti, od kojih je većina imala uznapredovalu bolest.

Obuhvaćene bolesti bile su akutna leukemija nakon prve remisije, u prvom ili naknadnom relapsu, u prvoj remisiji (visoki rizik) ili neuspješnim indukcijama; kronična mijeloična leukemija u kroničnoj ili uznapredovaloj fazi; primarna refraktorna ili rezistentno-relapsna Hodginkova bolest ili non-Hodgkingov limfom i mijelodisplastični sindrom.

Bolesnici su primali busulfan u dozama od 0,8 mg/kg svakih 6 sati u infuziji u ukupno 16 doza nakon čega je uslijedio ciklofosfamid 60 mg/kg jednom na dan tijekom dva dana (protokol BuCy2).

Parametri primarne djelotvornosti u tim ispitivanjima bili su mijeloablacija, primanje presatka, relaps i preživljavanje.

U oba su ispitivanja svi bolesnici primili protokol sa 16/16 doza Busulfana. Niti jedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava povezanih s Busulfanom.

Svi su bolesnici doživjeli tešku mijelosupresiju. Vrijeme do apsolutnog broja neutrofila (ABN) većeg od $0,5 \times 10^9$ /l bilo je 13 dana (raspon od 9-29 dana) u alogenih bolesnika (OMC-BUS 4) i 10 dana (raspon od 8-19 dana) u autolognih bolesnika (OMC-BUS 3). Presađivanje je provedeno kod svih uključenih bolesnika. Nije bilo primarnog niti sekundarnog odbacivanja presatka. Ukupna smrtnost i smrtnost bez relapsa na više od 100 dana nakon presađivanja bila je (8/61) 13%, odnosno (6/61) 10% u alotransplantiranih bolesnika. Tijekom istog razdoblja nije bilo smrti u autolognih primatelja.

Pedijatrijska populacija

Dokumentacija o sigurnosti i djelotvornosti busulfana u kombinaciji s ciklofosfamidom u protokolu BuCy4 ili s melfalanom u protokolu BuMel prije konvencionalnog alogenog i/ili autolognog HPCT-a potječe iz kliničkog ispitivanja F60002 IN 101 G0.

Bolesnici su primili doziranje navedeno u dijelu 4.2.

Svi su bolesnici doživjeli tešku mijelosupresiju. Vrijeme do apsolutnog broja neutrofila (ABN) većeg od $0,5 \times 10^9$ /l bilo je 21 dan (raspon od 12-47 dana) u alogenih bolesnika i 11 dana (raspon od 10-15 dana) u autolognih bolesnika. Kod sve je djece provedeno presađivanje.

Nije bilo primarnog niti sekundarnog odbacivanja presatka. Potpuni kimerizam primijećen je u 93% alogenih bolesnika. Nije bilo smrti povezanih s protokolom tijekom prvih 100 dana nakon presađivanja i do godinu dana nakon presađivanja.

Busulfan u kombinaciji s fludarabinom (FB)

U odraslih

Dokumentacija o sigurnosti i djelotvornosti busulfana u kombinaciji s fludarabinom (FB) prije alogenog HPCT-a potječe iz pregleda literature 7 objavljenih ispitivanja koja uključuju 731 bolesnika s mijeloidnim ili limfoidnim malignim bolestima koja bilježe primjenu intravenskog busulfana infundiranog jednom dnevno umjesto četiri doza dnevno.

Bolesnici su primili protokol kondicioniranja koji se temelji na primjeni fludarabina nakon kojeg je odmah uslijedila doza od 3,2 mg/kg busulfana jednom dnevno 2 ili 3 uzastopna dana. Ukupna doza busulfana po bolesniku iznosila je između 6,4 mg/kg i 9,6 mg/kg.

Kombinacija s FB-om omogućila je dovoljnu mijeloablaciju moduliranu intenzitetom protokola kondicioniranja putem varijacije broja dana infuzije busulfana. U većini ispitivanja zabilježene su stope brzog i potpunog primanja presatka u 80 - 100% bolesnika. Većina publikacija zabilježila je potpuni donorski kimerizam na dan + 30 za 90 - 100% bolesnika. Dugoročni ishodi potvrdili su da je djelotvornost održana bez neočekivanih učinaka.

Postali su dostupni podaci iz nedavno završenog, prospektivnog, multicentričnog ispitivanja faze 2 koje je uključivalo 80 bolesnika, u dobi od 18 do 65 godina, s dijagnozom različitih hematoloških malignih bolesti, koji su se podvrgnuli alogenom HCT-u s protokolom kondicioniranja smanjenog intenziteta s FB-om (3 dana busulfana). U tom ispitivanju kod svih osim jednog bolesnika došlo je do primanja presatka u medijanu od 15 (raspon 10 - 23) dana nakon alogenog HCT-a. Kumulativna incidencija oporavka neutrofila u 28. danu iznosila je 98,8% (95%-tni CI, 85,7 - 99,9%). Primanje presatka trombocita dogodilo se u medijanu 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 incidencija smrtnosti koja nije povezana s relapsom iznosila je 11,3% (95%-tni CI, 5,5 - 19,3%), a ona od relapsa ili progresije od alogenog HCT-a iznosila 43,8% (95%-tni CI, 31,1 - 55,7%). Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez progresije bolesti nakon 2 godine iznosila je 49,9% (95%-tni CI, 32,6 - 72,7%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika busulfana je ispitivana. Informacije o biotransformaciji i eliminaciji temelje se na peroralnom busulfanu.

Farmakokinetika u odraslih

Apsorpcija

Farmakokinetika intravenskog busulfana ispitivana je na 124 bolesnika koje je bilo moguće ocijeniti nakon dvosatne intravenske infuzije ukupno 16 doza tijekom četiri dana. Nakon intravenske infuzije busulfana doza je odmah i u potpunosti dosegla raspoloživost. Slična prisutnost djelatnih tvari u krvi primijećena je u usporedbi koncentracija u plazmi odraslih bolesnika koji su busulfan primali peroralno i intravenski u dozi od 1 mg/kg, odnosno 0,8 mg/kg. Populacijskom farmakokinetičkom analizom provedenom na 102 bolesnika dokazana je niska inter- (CV=21%) i intravarijabilnost (CV=12%) bolesnika na izloženost busulfanu.

Distribucija

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

Koncentracije busulfana u cerebrospinalnoj tekućini usporedive su s onima u plazmi, iako su te koncentracije vjerojatno nedovoljne za antineoplastično djelovanje.

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

Biotransformacija

Busulfan se većinom metabolizira konjugacijom s glutationom (spontano i sudjelovanjem glutathion-S-transferaze). Konjugat glutathiona potom se oksidacijom dalje metabolizira u jetri.

Ne smatra se da bilo koji metabolit značajno doprinosi bilo učinkovitosti, bilo toksičnosti.

Eliminacija

Ukupni klirens u plazmi bio je u rasponu od 2,25 - 2,74 ml/min/kg. Konačni poluvijek bio je u rasponu od 2,8 do 3,9 sati.

Otpriblike 30% primijenjene doze izlučuje se u urin tijekom 48 sati, pri čemu je 1% nepromijenjenog busulfana. Eliminacija u fecesu zanemariva je. Nereverzibilno vezivanje proteina može biti objašnjenje nepotpunog oporavka. Nije isključeno djelovanje dugotrajnih metabolita.

Linearnost

Dokazano je povećanje izloženosti busulfanu proporcionalno dozi nakon intravenskog busulfana do 1 mg/kg.

U usporedbi s režimom četiri puta dnevno, režim jednom dnevno obilježava viša vršna koncentracija, neakumulacija lijeka i razdoblje ispiranja (bez koncentracije busulfana u cirkulaciji) između dviju uzastopnih primjena. Pregled literature omogućuje usporedbu farmakokinetičkih serija provedenu bilo unutar istog ispitivanja bilo između ispitivanja i pokazao je da su farmokinetički parametri neovisni o dozi nepromijenjeni bez obzira na doziranje ili raspored primjene. Čini se da je preporučena doza intravenskog busulfana primijenjena ili kao pojedinačna infuzija (3,2 mg/kg) ili kao 4 podijeljene infuzije (0,8 mg/kg) pružila ekvivalentnu dnevnu plazmatsku izloženost sa sličnom varijabilnošću i kod istog i između više bolesnika. Posljedicom toga, kontrola AUC-a intravenskog busulfana unutar terapijskih okvira nije promijenjena i prikazano je slično ciljano djelovanje između dva rasporeda.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

U literaturi o busulfanu preporučen je terapijski AUC okvir između 900 i 1500 $\mu\text{mol/l.minutu}$ po primjeni (ekvivalentno dnevnoj izloženosti između 3600 i 6000 $\mu\text{mol/l.minutu}$). Tijekom kliničkih ispitivanja s intravenskim busulfanom primijenjenim u dozi od 0,80 mg/kg četiri puta dnevno, 90% vrijednosti AUC svih bolesnika bilo je ispod gornje granice AUC (1500 $\mu\text{mol/l.minuta}$) i najmanje 80% bilo je unutar ciljanog terapijskog okvira (900-1500 $\mu\text{mol/l.minuta}$). Slična ciljana stopa postiže se unutar dnevne izloženosti od 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l.minutu}$ koja slijedi nakon primjene intravenskog busulfana od 3,2 mg/kg jednom dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Učinci disfunkcije bubrega na djelovanje intravenskog busulfana nisu procijenjeni.

Učinci disfunkcije jetre na djelovanje intravenskog busulfana nisu procijenjeni. No rizik od toksičnosti za jetru može biti povećan u toj populaciji.

Nije zabilježen učinak dobi na klirens busulfana na temelju dostupnih podataka o intravenskom busulfanu u bolesnika iznad 60 godina.

Pedijatrijska populacija

Stalna varijacija klirensa u rasponu od 2,52 do 3,97 ml/minuta/kg utvrđena je u djece u dobi od < 6 mjeseci do 17 godina. Konačni poluvijek bio je u rasponu od 2,24 do 2,5 sati.

Inter- i intravarijabilnost bolesnika u plazmatskoj izloženosti bile su niže od 20%, odnosno 10%.

U skupini od 205 djece provedena je populacijska farmakokinetička analiza koja je bila raspoređena na odgovarajući način u skladu s tjelesnom težinom (3,5 do 62,5 kg), biološkim svojstvima i svojstvima oboljenja (maligna i nemaligna) te prema tome reprezentativna za visoku heterogenost djece koja su podvrgnuta HPCT-u. To je ispitivanje pokazalo prevladavajući utjecaj tjelesne težine na varijabilnost farmakokinetike busulfana u djece u odnosu na površinu tijela ili dob.

Preporučeno doziranje za djecu navedeno u dijelu 4.2 omogućilo je da više od 70% pa sve do 90% djece ≥ 9 kg postigne terapijski okvir (900-1500 $\mu\text{mol/l.minuta}$). No u djece < 9 kg postignuta je veća varijabilnost koja je dovela do toga da 60% djece postigne terapijski okvir (900-1500 $\mu\text{mol/l.minuta}$).

Za 40% djece s težinom < 9 kg izvan cilja, AUC se ravnomjerno rasporedio ili ispod ili iznad ciljnih ograničenja; tj. po 20% < 900 i > 1500 $\mu\text{mol/l.min}$ nakon 1 mg/kg. S obzirom na to, za djecu težine < 9 kg kontrola plazmatskih koncentracija busulfana (terapijsko praćenje lijeka) za prilagođavanje

doze može poboljšati ciljano djelovanje busulfana, naročito u izrazito mlade djece i nedonoščadi.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi:

Uspješno presađivanje ostvareno je kod svih bolesnika tijekom faze II ispitivanja, što upućuje da su ciljani AUC bili odgovarajući. Pojavljivanje VOD-a nije bilo povezano s prekomjernom izloženošću. Odnos farmakokinetike i farmakodinamike praćen je između stomatitisa i vrijednosti AUC u autolognih bolesnika i između povećanja bilirubina i vrijednosti AUC u kombiniranoj analizi autolognih i alogenih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Busulfan je mutagen i klastogen. Busulfan je bio mutagen u bakteriji *Salmonella typhimurium*, vinskoj mušici *Drosophila melanogaster* i ječmu. Busulfan je inducirao kromosomske aberacije in vitro (stanica glodavaca i ljudi) i in vivo (glodavci i ljudi). Razne aberacije kromosoma primijećene su u stanicama bolesnika koji primaju peroralni busulfan.

Busulfan pripada klasi tvari koje su potencijalno karcinogene na temelju svojih mehanizama djelovanja. Na temelju podataka dobivenih na ljudima, Međunarodna agencija za istraživanja raka (IARC) klasificirala je busulfan kao humani karcinogen. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) zaključila je da postoji uzročno-posljedična veza između izloženosti busulfanu i raka. Dostupni podaci dobiveni na životinjama podržavaju karcinogeni potencijal busulfana. Intravenska primjena busulfana na miševima značajno je povećala učestalost tumora timusa i jajnika.

Busulfan je teratogen u štakora, miševa i zečeva. Malformacije i anomalije obuhvaćale su značajne promjene mišićno-koštanog sustava, povećanje tjelesne težine i veličine. Busulfan je u trudnih štakora uzrokovao sterilnost u muškim i ženskim potomcima zbog odsutnosti zametnih stanica u testisima i jajnicima. Pokazalo se da busulfan uzrokuje sterilnost u glodavaca. Busulfan je smanjio broj jajnih stanica ženki štakora i inducirao sterilnost kod muških štakora i hrčaka.

Ponovljene doze DMA uzrokovale su znakove toksičnosti jetre, koje su se prvo pokazale kao povećanje kliničkih enzima u serumu nakon čega su uslijedile histopatološke promjene hepatocita. Veće doze mogu uzrokovati nekrozu jetre, a oštećenje jetre može biti vidljivo nakon jedne izloženosti visokim dozama.

DMA je teratogen u štakora. Doze DMA 400 mg/kg/dan primijenjene tijekom organogeneze uzrokovale su značajne razvojne anomalije. Malformacije su uključivale teške anomalije srca i/ili glavnih krvnih žila: zajednički truncus arteriosus i odsutnost Botallijevog duktusa, koarktacija stabla plućne arterije i plućnih arterija, intraventrikularni defekti srca. Ostale česte anomalije obuhvaćale su rascjep nepca, anasarku i koštane anomalije kralježnice i rebra. DMA smanjuje plodnost u muških i ženskih glodavaca. Jedna doza 2,2 g/kg s.c. (supkutano) primijenjena 4. dana gestacije uzrokovala je prekid trudnoće u 100% testiranih hrčaka. U štakora je dnevna doza DMA 450 mg/kg koja je davana štakorima devet dana uzrokovala inaktivnu spermatogenezu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dimetilacetamid
makrogol 400.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Zbog inkompatibilnosti, ne upotrebljavajte infuzijske komponente koje sadrže polikarbonat uz Busulfan Pliva.

6.3 Rok valjanosti

Bočice: 2 godine

Razrijeđena otopina:

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni nakon razrijeđivanja u 5%-tnoj otopini glukoze ili 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju dokazana je za:

- 8 sati (uključujući vrijeme infuzije) nakon razrijeđivanja ako se čuva na temperaturi od $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$
- 12 sati nakon razrijeđivanja ako se čuva na temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ nakon čega je uslijedilo 3 sata čuvanja na temperaturi od $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (uključujući vrijeme infuzije).

S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah nakon razrijeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika te ne bi trebali biti duži od gore navedenih uvjeta kada je razrijeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Ne zamrzavati razrijeđenu otopinu.

Za uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju u prozirnoj staklenoj bočici (tip I staklo) zatvorenoj butilnim gumenim čepom obloženim Flurotec filmom i prekrivenim s aluminijskom metalnom kapicom i polipropilenskim čepom.

Višestruko pakiranje sadrži 8 (2 pakiranja od 4) bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema lijeka Busulfan Pliva

Treba razmotriti postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka.

Svi postupci prijenosa zahtijevaju strogu primjenu aseptičkih tehnika, po mogućnosti uporabu zaštitne komore s vertikalnim laminarnim strujanjem zraka

U rukovanju otopinom lijeka Busulfan Pliva i njenoj pripremi je potreban oprez kao i s drugim citotoksičnim spojevima:

- Preporučuje se uporaba rukavica i zaštitne odjeće.
- Ako Busulfan Pliva ili razrijeđeni Busulfan Pliva dođe u doticaj s kožom ili sluznicom, odmah ih temeljito isperite vodom.

Izračun količine lijeka Busulfan Pliva koju je potrebno razrijediti i količine otapala

Prije upotrebe, Busulfan Pliva se mora razrijediti s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopinom 5%-tne glukoze za injekciju.

Količina otapala mora biti 10 puta veća od volumena lijeka Busulfan Pliva što će osigurati konačnu koncentraciju busulfana od približno 0,5 mg/ml. Primjerice:

Količina lijeka Busulfan Pliva i otapala koji se moraju primijeniti izračunavaju se na sljedeći način: za bolesnika s tjelesnom težinom Y kg:

- Količina lijeka Busulfan Pliva:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml lijeka Busulfan Pliva koji je potrebno razrijediti}$$

Y: tjelesna težina bolesnika u kg

D: doza lijeka Busulfan Pliva (vidjeti dio 4.2)

- Količina otapala:

$$(A \text{ ml Busulfan Pliva}) \times (10) = B \text{ ml otapala}$$

Za pripremu konačne otopine za infuziju, dodajte (A) ml lijeka Busulfan Pliva u (B) ml otapala (otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5%-tna otopina glukoze za injekciju)

Priprema otopine za infuziju

Busulfan Pliva mora pripremiti zdravstveni radnik koristeći se sterilnim tehnikama prijenosa.

Upotrebom nepolikarbonatnih štrcaljki opremljenih iglom:

- iz bočice se mora ukloniti izračunati volumen lijeka Busulfan Pliva.
- sadržaj štrcaljke mora se ubrizgati u intravensku vrećicu (ili štrcaljku) koja već sadrži izračunatu količinu odabranog otapala. Busulfan Pliva se uvijek mora dodati otapalu, a ne otapalo u Busulfan Pliva. Busulfan Pliva se ne smije unositi u intravensku vrećicu koja ne sadrži otopinu natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5%-tnu otopinu glukoze za injekciju.
- razrijeđena otopina mora se temeljito promiješati okretanjem nekoliko puta.

Nakon razrijeđivanja 1 ml otopine za infuziju sadrži 0,5 mg busulfana.

Razrijeđeni Busulfan Pliva je bistra, bezbojna otopina.

Upute za uporabu

Prije i nakon svake infuzije isperite uvedeni kateter s približno 5 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopine glukoze (5%) za injekciju.

Preostali lijek ne smije se ispirati u cjevima za primjenu jer brza infuzija lijeka Busulfan Pliva nije testirana i ne preporučuje se.

Ukupna propisana doza lijeka Busulfan Pliva mora se primijeniti tijekom dva ili tri sata, ovisno o protokolu kondicioniranja.

Manji volumeni mogu se primijeniti tijekom 2 sata pomoću električnih štrcaljki. U tom je slučaju potrebno primjenjivati komplete za infuziju s minimalnim prostorom za ubrizgavanje (tj. 0,3 - 0,6 ml), u kojima je otopina lijeka infundirana prije početka stvarne infuzije lijekom Busulfan Pliva i potom isprana otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopinom glukoze (5%) za injekciju.

Busulfan Pliva se ne smije infundirati istodobno s drugom intravenskom otopinom.

Infuzijske komponente koje sadrže polikarbonat ne smiju se upotrebljavati uz Busulfan Pliva.

Samo za jednokratnu upotrebu. Smije se primjenjivati samo bistra otopina bez ikakvih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-118626262

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. svibnja 2018./ 15. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. svibnja 2025.