

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Busilvex 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato contiene 6 mg di Busulfan (60 mg in 10 ml)
Dopo la diluizione: 1 ml di soluzione contiene 0,5 mg di busulfan
Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione
Soluzione trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Busilvex, seguito da ciclofosfamide (BuCy2) è indicato nel trattamento di condizionamento precedente al convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti quando l'associazione è considerata la migliore scelta disponibile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Busilvex deve avvenire sotto controllo di un medico qualificato, esperto nel trattamento di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Dosaggio negli adulti

Quando viene seguito da 2 cicli di 60 mg/kg di peso corporeo di ciclofosfamide, il dosaggio consigliato e lo schema posologico è di 0,8 mg/kg di peso corporeo di busulfan in infusione della durata di due ore, ogni 6 ore, per 4 giorni consecutivi, per un totale di 16 dosi prima di ciclofosfamide e del convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT).

Si raccomanda di non iniziare la somministrazione di ciclofosfamide per almeno 24 ore dopo la 16° dose di Busilvex (vedere 4.5)

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Busilvex nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Somministrazione

Busilvex deve essere diluito prima della somministrazione (vedere 6.6). Deve essere ottenuta una concentrazione finale di circa 0,5 mg/ml di busulfan. Busilvex deve essere somministrato per infusione endovenosa tramite catetere venoso centrale.

Busilvex non deve essere somministrato in iniezione endovenosa rapida o in *bolo* o come iniezione per via periferica.

Tutti i pazienti devono essere pretrattati con farmaci anticonvulsivanti per prevenire crisi epilettiche riportate con l'uso di alte dosi di busulfan. Negli studi con Busilvex tutti i pazienti hanno assunto

fenitoina a questo scopo. Non c'è esperienza riguardo altri agenti anticonvulsivanti quali le benzodiazepine (vedere 4.4 e 4.5)

Prima della prima dose di Busilvex, si devono somministrare antiemetici e continuare a posologia fissa, secondo il protocollo terapeutico locale, per tutta la durata della somministrazione.

Pazienti obesi

Per i pazienti obesi, si deve considerare un dosaggio basato sul peso corporeo ideale adattato.

Il peso corporeo ideale deve essere calcolato come segue:

peso corporeo ideale uomini (kg;) = $50 + 0,91 \times (\text{altezza in cm} - 152)$;

peso corporeo ideale donne (kg;) = $45 + 0,91 \times (\text{altezza in cm} - 152)$.

Il peso corporeo ideale adattato è calcolato come segue:

peso corporeo ideale + $0,25 \times (\text{peso corporeo reale} - \text{peso corporeo ideale})$.

Pazienti con insufficienza renale:

Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale, tuttavia, poiché il busulfan viene moderatamente escreto nelle urine, in questi pazienti non si raccomanda una modifica delle dosi.

Comunque si raccomanda particolare attenzione (vedere 4.8 e 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica:

Busilvex, come il busulfan, non è stato studiato su pazienti con insufficienza epatica

Si raccomanda particolare attenzione, in particolare nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere 4.4)

Pazienti anziani:

I pazienti di età superiore ai 50 anni (n=23) hanno risposto positivamente al trattamento con Busilvex senza alcuna modifica posologica. Comunque, per un uso sicuro in pazienti di età superiore ai 60 anni, sono disponibili solo informazioni limitate. Si deve usare per gli anziani lo stesso dosaggio (vedere 5.2) utilizzato per gli adulti (di età inferiore a 50 anni)

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza e allattamento (vedere 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'effetto del trattamento con Busilvex al dosaggio e secondo la posologia consigliati è una profonda mielosoppressione, osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi grave granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Durante il trattamento e fino al recupero, deve essere monitorata frequentemente la conta completa delle cellule ematiche, incluso la conta leucocitaria differenziale e i conteggi piastrinici. In media 4 giorni dopo il trapianto nel 100% dei pazienti è riscontrabile una conta assoluta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$, con un ritorno a valori normali mediamente in 10[^] e 13[^] giornata post-trapianto autologo e allogenico rispettivamente (periodo neutropenico medio rispettivamente di 6 e 9 giorni). Deve essere considerato l'impiego profilattico o empirico di anti-infettivi (batterici, micotici, virali) per la prevenzione e il trattamento delle infezioni durante il periodo neutropenico. Trombocitopenia ($< 25.000/mm^3$ o richiedente una trasfusione di piastrine) si è verificata in media in 5[^]-6[^] giornata nel 98% dei pazienti. Anemia (emoglobina $< 8,0$ g/dl) è stata segnalata nel 69% dei pazienti. Deve essere adottata una terapia di supporto per le piastrine e gli eritrociti, nonché l'uso di fattori di crescita quali G-CSF, secondo indicazione medica.

Busilvex, come il busulfan, non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Poiché il busulfan è metabolizzato soprattutto attraverso il fegato, si raccomanda particolare attenzione nel trattamento con Busilvex in pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con insufficienza grave. Nel trattamento di questi pazienti si raccomanda di monitorare regolarmente i

livelli sierici delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della bilirubina nei 28 giorni successivi al trapianto, per rilevare precocemente una epatotossicità.

Sindromi veno-occlusive epatiche rappresentano una complicazione maggiore che può verificarsi durante il trattamento con Busilvex. I pazienti sottoposti precedentemente a radioterapia, superiore o pari a tre cicli di chemioterapia, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un rischio maggiore

Si deve porre attenzione nel caso in cui si assuma paracetamolo prima (meno di 72 ore) o contemporaneamente al Busilvex, a causa di una possibile riduzione del metabolismo del busulfan (vedere 4.5)

Come documentato negli studi clinici, nessun paziente trattato ha manifestato tamponamento cardiaco o altre tossicità cardiache correlate a Busilvex. Comunque la funzionalità cardiaca deve essere monitorata regolarmente nei pazienti trattati con Busilvex

Negli studi con Busilvex si è manifestata una sindrome di dispnea acuta con conseguente insufficienza respiratoria associata a fibrosi polmonare interstiziale in un paziente poi deceduto, sebbene non ne sia stata chiarita l'eziologia. Inoltre il busulfan potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici. Pertanto si deve porre attenzione a questo effetto polmonare in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia a livello del mediastino o dei polmoni.

Durante la terapia con Busilvex si deve prevedere un monitoraggio periodico della funzionalità renale.

Con il trattamento con busulfan ad alto dosaggio sono stati riferite crisi epilettiche. Usare la massima cautela nel somministrare le dosi consigliate di Busilvex a pazienti con anamnesi di crisi epilettiche. I pazienti devono ricevere una adeguata profilassi anticonvulsivante. Tutti i dati con Busilvex sono stati ottenuti utilizzando fenitoina. Non ci sono dati disponibili sull'uso di altri agenti anticonvulsivanti, quali le benzodiazepine. Così non è noto l'effetto di agenti anticonvulsivanti (diversi dalla fenitoina) sulla farmacocinetica di busulfan (vedere 4.2 e 4.5)

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno. Sulla base dei dati sull'uomo, il busulfan è stato classificato dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (AIRC) come carcinogeno per l'uomo. La World Health Association ha concluso che c'è una reazione causale fra esposizione a busulfan e tumore. I pazienti leucemici trattati con busulfan hanno sviluppato molti tipi di anomalie citologiche e qualcuno ha sviluppato un carcinoma. Si pensa che busulfan provochi leucemia.

Fertilità: il busulfan può compromettere la fertilità. Pertanto uomini trattati con Busilvex vanno avvisati di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di informarsi sulla possibilità di crioconservare lo sperma prima del trattamento a causa di una possibile infertilità irreversibile dovuta alla terapia con Busilvex. Soppressione ovarica e amenorrea con sintomi da menopausa si manifestano comunemente in pazienti in pre-menopausa.

Il trattamento con busulfan in una giovane pre-adolescente ha impedito la comparsa della pubertà a causa di una insufficienza ovarica.

Impotenza, sterilità, azoospermia e atrofia testicolare sono state riportate in pazienti maschi. Anche il solvente dimetilacetamide (DMA) può compromettere la fertilità. Il DMA riduce la fertilità in roditori maschi e femmine.(vedere 4.6 e 5.3)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessuno studio clinico specifico è stato condotto per stabilire le eventuali interazioni tra il busulfan per via endovenosa e itraconazolo. Dagli studi pubblicati la somministrazione di itraconazolo a pazienti in trattamento con alte dosi di Busulfan può ridurre la clearance del busulfan. I pazienti devono essere

monitorati relativamente alla tossicità del busulfan, quando itraconazolo viene utilizzato come profilassi antimicotica durante la somministrazione endovenosa di busulfan. Studi pubblicati riportano che il chetobemidone (analgescico) può essere associato con alti livelli plasmatici di busulfan: Occorre perciò particolare attenzione quando si associano questi due farmaci.

Durante la terapia BuCy2 è stato riportato che l'intervallo di tempo fra l'ultima somministrazione orale di busulfan e la prima somministrazione di ciclofosfamide può influenzare lo sviluppo di tossicità. Una ridotta incidenza di sindromi veno-occlusive epatiche (HVD) e di tossicità correlata ad altri regimi terapeutici è stata osservata nei pazienti quando fra l'ultima dose di busulfan per via orale e la prima dose di ciclofosfamide si aveva un intervallo maggiore di 24 ore.

Il paracetamolo riduce i livelli di glutazione nel sangue e nei tessuti e può pertanto ridurre la clearance di busulfan quando venga usato in associazione (vedere 4.4).

La fenitoina è stata somministrata per la profilassi anticonvulsivante a tutti i pazienti negli studi clinici condotti con busulfan per via endovenosa. La somministrazione sistemica concomitante di fenitoina a pazienti in terapia con alte dosi di busulfan aumenta la clearance del busulfan per un'induzione della glutazione-S-transferasi. Comunque non si è avuta alcuna evidenza di questo effetto nei dati di somministrazione e.v. (vedere 4.4).

Nessuna interazione è stata riportata quando benzodiazepine quali il diazepam, il clonazepam o il lorazepam sono state utilizzate per prevenire le convulsioni con alte dosi di busulfan.(vedere 4.2 e 4.4).

Nessuna interazione è stata osservata quando il busulfan viene associato al fluconazolo (agente antimicotico) o con antiemetici 5-HT₃ come ondansetron o granisetron.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

HPCT è controindicato nelle donne in gravidanza; pertanto Busilvex è controindicato in gravidanza.

Negli studi preclinici il busulfan ha causato mortalità embriofetale e malformazioni.

Non ci sono studi adeguati e ben controllati con busulfan o DMA in donne gravide. Con Busulfan a basse dosi per via orale è stato riportato qualche caso di anomalie congenite, non necessariamente imputabili al farmaco e l'esposizione nel terzo trimestre può essere associato con una compromissione della crescita intrauterina.

Le donne potenzialmente fertili devono prendere adeguate precauzioni contraccettive durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Le pazienti in trattamento con Busilvex non devono allattare. Non si sa se il busulfan e il DMA siano escreti nel latte materno. A causa della potenziale carcinogenicità osservata per il busulfan negli studi sull'animale e sull'uomo, l'allattamento deve essere sospeso all'inizio della terapia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sugli effetti indesiderati derivano da due studi clinici (n = 103) di Busilvex.

Gravi segni di tossicità a livello del sistema ematologico, epatico e respiratorio sono considerati come conseguenze attese del regime di condizionamento e del processo di trapianto. Essi includono infezione e Graft versus host disease (GVHD) che, sebbene non correlate direttamente, rappresentano le principali cause di morbidità e mortalità, specialmente nel trapianto di cellule emopoietiche progenitrici allogeniche.

Sangue e sistema linfatico

Mielosoppressione e immunosoppressione sono gli effetti terapeutici desiderati dal regime di condizionamento. Pertanto tutti i pazienti presentano una grave citopenia: leucopenia nel 96%, trombocitopenia nel 94%, e anemia nell'88%.

Il tempo medio di neutropenia è stato di 4 giorni per i pazienti sottoposti a trapianto allogenico e autologo. La durata media della neutropenia è stata rispettivamente di 6 e di 9 giorni per i pazienti sottoposti a trapianto autologo e allogenico.

Sistema immunitario

I dati sull'incidenza della GVHD acuta sono stati raccolti nello studio OMC-BUS-4 (trapianto allogenico) (n= 61). Un totale di 11 pazienti (18%) ha presentato una GVHD acuta. L'incidenza di GVHD acuta di gravità di grado I - II è stata del 13% (8/61) mentre l'incidenza di grado III-IV è stata del 5% (3/61). La GVHD acuta è stata giudicata grave in 3 pazienti. La GVHD cronica è stata riportata quando era grave o causa di morte ed è stata riferita come causa di decesso in 3 pazienti.

Infezioni e infestazioni

Il 39% dei pazienti (40/103) ha presentato uno o più episodi di infezione, l'83% dei quali (33/40) è stato classificato come lieve o moderato. La polmonite è stata fatale nell'1% (1/103) e potenzialmente letale nel 3% dei pazienti. Altre infezioni sono state ritenute gravi nel 3% dei pazienti. La febbre è stata riscontrata nell'87% dei pazienti; lieve/moderata nell'84% ed elevata nel 3%. Il 47% dei pazienti ha riferito brividi, che sono stati lievi/moderati nel 46% e gravi nell'1%.

Sistema epatobiliare

Il 15% degli effetti indesiderati gravi coinvolgono la tossicità epatica. La flebopatia occlusiva epatica è una potenziale complicazione riconosciuta della terapia di condizionamento post-trapianto. Sei di 103 pazienti (6%) hanno presentato flebopatia occlusiva epatica. La flebopatia occlusiva si è manifestata nell'8.2% (5/61) dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico (fatale in 2 casi) e nel 2.5% (1/42) dei pazienti sottoposti a trapianto autologo. Si sono osservati anche valori elevati della bilirubinemia (n=3) e dell'AST (n=1). Due dei quattro casi con livelli sierici di grave epatotossicità erano fra i pazienti con diagnosi di flebopatia occlusiva epatica.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Negli studi con Busilvex un paziente ha presentato un caso fatale di dispnea acuta con conseguente insufficienza respiratoria associata a fibrosi polmonare interstiziale. Inoltre la letteratura riporta, con Busulfan per via orale, alterazioni della cornea e del cristallino.

Le reazioni avverse riportate in più di un caso isolato sono indicate nella tabella sottostante, secondo la classificazione sistemica per organo e secondo la frequenza. Le frequenze sono definite: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100)

Classificazione sistemica per organo	Molto comuni	Comuni	Non comuni
Sangue e sistema linfatico	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Pancitopenia Neutropenia febbrile		
Sistema nervoso	Insonnia Ansia Senso di instabilità Depressione	Confusione	Delirio Nervosismo Allucinazioni Agitazione Encefalopatia Emorragia cerebrale Crisi epilettiche

Metabolismo e nutrizione	Iperglicemia Ipomagnesiemia Ipopotassiemia Ipocalcemia Ipofosfatemia Edema	Iponatriemia	
Sistema cardiovascolare	Tachicardia Ipertensione Ipotensione Vasodilatazione Trombosi	Aritmie Fibrillazione atriale Cardiomegalia Versamento pericardico Pericardite Riduzione della frazione di eiezione	Trombosi della arteria femorale Extrasistoli ventricolari Bradycardia Sindrome da fragilità capillare
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino	Dispnea Rinite Faringite Tosse Singhiozzo Epistassi Rumori respiratori anomali	Iperventilazione Insufficienza respiratoria Emorragia alveolare Asma Atelettasie Effusione pleurica	Ipossia
Apparato gastrointestinale	Nausea Stomatite Vomito Anoressia Diarrea Stipsi Dispepsia Tenesmo	Esofagite Ileo paralitico Ematemesi	Emorragia gastrointestinale
Sistema epatobiliare	Iperbilirubinemia Ittero, Aumento degli enzimi epatici, Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Epatomegalia	
Cute e annessi	Rash Prurito Alopecia		
Apparato muscoloscheletrico e tessuto osseo	Lombalgia Mialgia Artralgia		
Sistema urinario	Creatininemia elevata Disuria Oliguria	Aumento azoto ureico Ematuria Insufficienza renale moderata	

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Aumento peso Febbre Cefalea Dolori addominali Astenia Brividi Dolore Reazioni allergiche Edema generalizzato Dolore o infiammazione al sito di iniezione Dolore al petto		
---	--	--	--

4.9 Sovradosaggio

L'effetto tossico principale è una profonda mieloablazione e pancytopenia, ma possono essere colpiti anche il sistema nervoso centrale, il fegato, i polmoni e l'apparato gastrointestinale.

Non sono noti antidoti al Busilvex se non il trapianto di cellule emopoietiche progenitrici. In mancanza di trapianto di cellule emopoietiche il dosaggio raccomandato di Busilvex rappresenterebbe un sovradosaggio di Busulfan. Deve essere monitorata attentamente la situazione ematologica e si devono adottare efficaci misure di supporto, come indicato dalle procedure mediche.

Vi è stata una segnalazione del fatto che il Busulfan è dializzabile, pertanto la dialisi dovrebbe essere presa in considerazione in caso di sovradosaggio. Dato che il Busulfan viene metabolizzato tramite coniugazione con il glutatione, potrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di glutatione.

Va tenuto in considerazione il fatto che il sovradosaggio di Busilvex può anche aumentare l'esposizione al DMA. Nell'uomo gli effetti tossici principali riguardano l'epatotossicità e gli effetti sul sistema nervoso centrale. Le alterazioni a livello del SNC precedono gli effetti più gravi. Non si conosce nessuno specifico antidoto per il sovradosaggio da DMA. In caso di sovradosaggio le procedure devono includere una generica terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti citotossici (agenti alchilanti).

Codice ATC: L01AB01

Il busulfan è un potente agente citotossico e un agente alchilante bifunzionale. In mezzi acquosi, il rilascio dei gruppi metanosolfonati produce carbocationi in grado di alchilare il DNA, ritenuto un importante meccanismo biologico per il relativo effetto citotossico.

La documentazione sulla tollerabilità e sull'efficacia di Busilvex in associazione con ciclofosfamide nel regime BuCy2 prima del convenzionale HPCT allogeneico e/o autologo deriva da due studi clinici (OMS-BUS-4 e OMC-BUS-3).

Due studi prospettici a braccio singolo, in aperto non controllati di fase II sono stati condotti in pazienti con malattia ematologica, nella maggior parte dei quali era in stadio avanzato.

Le malattie includevano leucemia acuta dopo una prima remissione, durante la prima o una ulteriore recidiva, durante una prima remissione (ad alto rischio) o in caso di insuccesso nell'induzione; leucemia mieloide cronica in fase cronica o avanzata; malattia di Hodgkin's primitiva refrattaria o resistente recidivante o linfoma non Hodgkin's, e sindrome mielodisplastica.

I pazienti sono stati trattati con dosi di 0.8 mg/kg di busulfan in infusione ogni 6 ore per un totale di 16 dosi, seguite da ciclofosfamide 60 mg/kg una volta al giorno per 2 giorni (regime BuCy2).

I principali parametri di efficacia in questi studi sono stati la mieloablazione, l'attecchimento del trapianto, la recidiva e la sopravvivenza.

In ambedue gli studi tutti i pazienti hanno ricevuto un regime terapeutico di 16/16 dosi di Busilvex.

Nessun paziente ha interrotto il trattamento per reazioni avverse correlate al Busilvex.

Tutti i pazienti hanno presentato una profonda mielosoppressione. Il tempo alla conta assoluta dei neutrofili (ANC maggiore di $0.5 \times 10^6/l$) è stato di 13 giorni (range 9-29 giorni) nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico (OMC-BUS 4), e di 10 giorni (range 8-19 giorni) nei pazienti sottoposti a trapianto autologo (OMC-BUS 3). La mortalità complessiva e la mortalità senza ricadute a più di 100 giorni dopo il trapianto sono state rispettivamente del 13% (8/61) e del 10% (6/61) nei pazienti con allotrapianto. Durante lo stesso periodo non si è verificata alcuna morte nei pazienti sottoposti a trapianto autologo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

E' stata studiata la farmacocinetica di Busilvex. Le informazioni riguardanti il metabolismo e l'eliminazione si basano sul busulfan somministrato per via orale.

Assorbimento

La farmacocinetica di Busilvex per via endovenosa è stata studiata su 124 pazienti valutabili dopo una infusione endovenosa di 2-ore per un totale di 16 dosi in 4 giorni. Si è ottenuta una disponibilità immediata e completa della dose dopo infusione endovenosa di busulfan. Una simile esposizione ematica è stata osservata quando si sono paragonate le concentrazioni plasmatiche nei pazienti trattati con Busulfan per via orale e per via endovenosa rispettivamente alle dosi di 1 mg/kg e di 0.8 mg/kg. E' stata dimostrata, mediante un'analisi farmacocinetica della popolazione, effettuata su 102 pazienti, una bassa variabilità inter-pazienti (CV=21%) e intra-pazienti (CV=12%) rispetto all'esposizione al farmaco.

Distribuzione

Il volume terminale di distribuzione variava tra 0.62 e 0.85 l/kg.

Il busulfan ha raggiunto concentrazioni nel liquido cerebrospinale approssimativamente pari a quelle nel plasma, sebbene queste concentrazioni fossero probabilmente insufficienti per un'attività anti-neoplastica.

Il legame reversibile alle proteine plasmatiche era intorno al 7%, mentre il legame irreversibile, principalmente all'albumina, era circa del 32%.

Metabolismo

Il busulfan viene metabolizzato principalmente tramite coniugazione con il glutatione (spontaneamente e attraverso la glutatione-S-trasferasi). Il glutatione coniugato è poi ulteriormente metabolizzato dal fegato mediante ossidazione. Si pensa che nessuno dei metaboliti contribuisca significativamente o all'efficacia o alla tossicità.

Eliminazione

La clearance totale nel plasma variava tra 2,25 e 2,74 ml/minuto/kg. L'emivita di eliminazione variava da 2,8 a 3,9 ore.

Approssimativamente il 30% della dose somministrata è stato escreto nelle urine nell'arco di 48 ore, con circa l'1% di farmaco immodificata. L'eliminazione nelle feci è trascurabile. Il legame irreversibile alle proteine potrebbe spiegare il recupero incompleto. Non si deve escludere il contributo di metaboliti a lunga durata.

Linearità farmacocinetica

L'aumento dell'esposizione al farmaco proporzionale alla dose è stato dimostrato dopo somministrazione per via endovenosa di busulfan fino a 1 mg/kg.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

La letteratura sul busulfan suggerisce una finestra terapeutica compresa tra 900 e 1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minuto}$ per l'AUC.

Durante i test clinici con busulfan per via endovenosa, il 90% delle AUC dei pazienti era al di sotto del limite superiore dell'AUC (1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minuto}$) e almeno l'80% era all'interno della finestra terapeutica mirata (900 – 1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minuto}$).

Popolazioni speciali

Non sono stati stabiliti gli effetti di alterazioni a livello renale sulla disponibilità del busulfan per via endovenosa.

Non sono stati stabiliti gli effetti di alterazioni a livello epatico sulla disponibilità del busulfan per via endovenosa. Ciò nonostante il rischio di tossicità epatica potrebbe essere aumentato in questa popolazione.

Dai dati disponibili sul busulfan per via endovenosa in pazienti di più di 60 anni non si è evidenziato alcun effetto dell'età sulla clearance del busulfan.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il busulfan è mutageno e clastogenico. Il busulfan è risultato mutageno nei tests sulla *Salmonella typhimurium*, sulla *Drosophila melanogaster* e barley. Busulfan ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* (sui roditori e su cellule umane) e *in vivo* (roditori e umani). Diverse aberrazioni cromosomiche sono state osservate nelle cellule di pazienti in terapia con busulfan per via orale.

Il busulfan appartiene a una classe di sostanze che sono potenzialmente carcinogenetiche sulla base del loro meccanismo d'azione. Alla luce dei dati sull'uomo, il busulfan è stato classificato dall'IARC come un carcinogeno per l'uomo. La WHO ha concluso che c'è una relazione causale tra esposizione causale al busulfan e cancro. I dati disponibili sugli animali supportano il potenziale carcinogeno del busulfan. La somministrazione endovenosa di busulfan nel topo ha aumentato significativamente le incidenze di tumori timici e ovarici.

Il busulfan è teratogeno nel ratto, topo e coniglio. Malformazioni e anomalie includono alterazioni significative nel sistema muscoloscheletrico, nell'incremento di peso corporeo, e nelle dimensioni. Nelle femmine gravide di ratto il busulfan produce sterilità nei neonati maschi e femmine a causa della mancanza di cellule germinali nei testicoli e nelle ovaie. Il busulfan ha dimostrato di causare sterilità nei roditori. Il busulfan ha indotto deplezione degli ovociti nelle femmine di ratto e sterilità nei ratti e nei criceti maschi.

Dosi ripetute di DMA hanno prodotto segni di tossicità epatica, prima come aumenti dei parametri enzimatici clinici, seguiti da alterazioni istopatologiche negli epatociti. Dosi più elevate possono produrre necrosi epatiche e danni epatici possono evidenziarsi dopo una singola esposizione ad alte dosi.

Il DMA è teratogeno nei ratti. Dosi di 400 mg/kg/die di DMA somministrate durante l'organogenesi hanno causato significative anomalie dello sviluppo. Le malformazioni includono serie anomalie a livello del cuore e/o dei vasi maggiori: una arteriosi comune del tronco e nessuna arteriosi del dotto, una coartazione del tronco polmonare e delle arterie polmonari, difetti intraventricolari del cuore. Altre frequenti anomalie includono palatoschisi, anasarca, e anomalie scheletriche delle vertebre e delle coste.

Il DMA riduce la fertilità nei roditori maschi e femmine.

Una singola dose per via sottocutanea di 2,2 g/kg somministrata al quarto giorno di gestazione interrompeva la gravidanza nel 100% dei criceti testati. Nei ratti una dose giornaliera di 450 mg/kg somministrata per 9 giorni ha causato una spermatogenesi inattiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilacetammide, macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nella sezione 6.6.

Non utilizzare siringhe in policarbonato con Busilvex.

6.3 Periodo di validità

Fiale: 2 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso dopo la diluizione è stata dimostrata per:

- 8 ore (incluso il tempo dell'infusione) dopo diluizione in soluzione iniettabile glucosata al 5% o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), conservata a $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$
- 12 ore dopo diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), conservata a $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$, seguita da 3 ore di conservazione a $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ (incluso il tempo dell'infusione).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato subito dopo la diluizione.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sono superiori alle condizioni sopracitate quando la diluizione viene fatta in condizioni controllate e validate di asetticità.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ (in frigorifero).

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di concentrato per soluzione per infusione in fiale di vetro trasparente (tipo I)

Dimensioni della confezione: 8 fiale per scatola.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Preparazione del Busilvex

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione e il corretto smaltimento dei farmaci antitumorali.

Tutte le procedure di trasferimento devono essere condotte in condizione di asepsi, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare.

Come per altri prodotti citotossici, cautela deve essere posta nel maneggiare e preparare la soluzione di Busilvex:

- si raccomanda l'uso di guanti e indumenti protettivi.
- Se Busilvex o la soluzione nella quale è stato diluito Busilvex dovesse entrare in contatto con la pelle o con le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente con acqua

Calcolo della quantità di Busilvex da diluire e del diluente

Busilvex deve essere diluito prima dell'uso o in soluzione iniettabile a base di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzione iniettabile glucosata al 5%

La quantità del diluente deve essere 10 volte il volume di Busilvex, per assicurare che la concentrazione finale di busulfan sia circa 0,5 mg/ml. A titolo esemplificativo:

La quantità di Busilvex e di diluente da somministrare andrebbe così calcolata:

Per un paziente di Y kg di peso corporeo:

- Quantità di Busilvex

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times 0,8 \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml di Busilvex da diluire}$$

Y: peso corporeo del paziente in Kg

- Quantità di diluente

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

Per preparare la soluzione finale per l'infusione, aggiungere (A) ml di Busilvex a (B) ml di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o soluzione iniettabile glucosata al 5%)

Preparazione della soluzione per l'infusione

- Utilizzando procedure di trasferimento in condizioni di sterilità, rompere la fiala
- Utilizzare una siringa (non di policarbonato) con ago:
 - rimuovere dalla fiala il volume calcolato di Busilvex
 - immettere il contenuto della siringa in una sacca per endovena (o in una siringa) che contenga già la quantità calcolata di diluente selezionato. Aggiungere sempre Busilvex al diluente, non aggiungere il diluente a Busilvex. Non mettere Busilvex in una sacca per endovena che non contenga una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.
- Miscelare completamente, agitando parecchie volte.

Dopo la diluizione, 1 ml di soluzione per infusione contiene 0,5 mg di busulfan

Una volta diluito, Busilvex è una soluzione trasparente ed incolore

Istruzioni per l'uso

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.

Non far scorrere il farmaco residuo nel tubo di somministrazione come infusione rapida, in quanto questa modalità di somministrazione con Busilvex non è stata testata e non è raccomandata .

L'intero dosaggio di Busilvex deve essere rilasciato in 2 ore.

Non effettuare l'infusione in concomitanza con un'altra soluzione endovenosa.

Con Busilvex non utilizzare siringhe di policarbonato.

Farmaco solo monouso. Deve essere utilizzata solo una soluzione trasparente senza nessuna particella.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati dal suo utilizzo devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali per i farmaci citotossici

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

- 8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (cfr.allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 4.2).

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONTENITORE PRIMARIO**

(scatola contenente 8 fiale da 10 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Busilvex 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
busulfan

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un ml di concentrato contiene 6 milligrammi di busulfan, pari a 0,5 mg/ml di busulfan dopo diluizione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ogni fiala contiene:
Dimetilacetamide, Macrogol 400

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
Scatola da 8 fiale monouso da 10 ml
60 mg per fiala

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

e.v.
Uso endovenoso
Da diluire prima dell'uso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Agente citotossico, speciali istruzioni per la manipolazione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a 2 °C – 8 °C (in frigorifero)
Non congelare

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

Il prodotto non utilizzato o il materiale da eliminare deve essere smaltito secondo quanto previsto dalle leggi locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/254/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO INTERMEDIO

(Scatola contenente 4 fiale da 10 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Busilvex 6 mg/ml
busulfan

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

60 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato
10 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

e.v.
Usa endovenoso
Da diluire prima dell'uso

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a 2 °C – 8 °C (in frigorifero)
Non congelare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/254/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONTENITORE PRIMARIO DI PICCOLE DIMENSIONI

{fiala da 10 ml in vetro tipo I }

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Busilvex 6 mg/ml
e.v.
Concentrato

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 mg
10 ml

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Busilvex e a che cosa serve
2. Prima di usare Busilvex
3. Come usare Busilvex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Busilvex
6. Altre informazioni

Busilvex 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Busulfan

- Il principio attivo è busulfan. Un ml di concentrato contiene 6 mg di busulfan (60 mg in una fiala)
- Gli altri ingredienti sono dimetilacetamide e Macrogol 400

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Pierre Fabre Médicament 45, place Abel Gance, F-92654 Boulogne Billancourt cedex, France

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

1. CHE COS'È BUSILVEX E A CHE COSA SERVE

Busilvex è un concentrato per soluzione per infusione in fiale trasparenti; ogni fiala contiene 60 mg di busulfan. Busilvex è disponibile in una scatola contenente 8 fiale.

Una volta diluito Busilvex si presenta come una soluzione trasparente incolore.

Busilvex è usato negli adulti come trattamento precedente il trapianto in associazione con ciclofosfamide. Le sarà somministrato questo farmaco preparatorio prima di essere sottoposto a un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali ematopoietiche

Busilvex contiene la sostanza busulfan che appartiene ad un gruppo di farmaci detti agenti alchilanti. Busilvex distrugge il midollo osseo originale prima del trapianto.

2. PRIMA DI USARE BUSILVEX

Non usi Busilvex:

- In caso di ipersensibilità al busulfan o ad uno degli altri eccipienti di Busilvex.
- In caso di gravidanza o di sospetta gravidanza

Faccia attenzione con Busilvex:

Busilvex è un potente farmaco citotossico che induce una marcata soppressione delle cellule ematiche. Alla dose indicata questo è l'effetto desiderato. Un attento monitoraggio sarà comunque effettuato. E' possibile che l'uso di Busilvex possa aumentare il rischio di ammalarsi di un altro tumore in futuro. Lei deve informare il suo medico se:

- ha problemi epatici, renali, cardiaci o polmonari
- ha avuto crisi epilettiche
- sta assumendo altri farmaci

Potrebbe non essere più possibile per Lei avere una gravidanza (infertilità) dopo il trattamento con busulfan. Se Lei è interessata ad avere dei figli, dovrebbe parlarne con il suo medico prima del trattamento. Busilfex può anche indurre sintomi della menopausa e in bambine pre-adolescenti può impedire la comparsa della pubertà.

Si consiglia agli uomini trattati con Busilvex di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza e allattamento

Prima di prendere Busilvex dica al suo medico se è in stato di gravidanza, o se sospetta una gravidanza o se sta allattando. Le donne devono evitare una gravidanza durante il trattamento con Busilvex e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con Busilvex.

Si devono prendere adeguate precauzioni contraccettive quando il partner è in terapia con Busilvex-

Bambini

Non c'è alcuna esperienza in questo gruppo di pazienti.

Assunzione di altri medicinali:

Per favore informi il suo medico se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, compresi quelli per i quali non è necessaria la ricetta medica. Busilvex potrebbe interagire con altri farmaci.

Occorre prestare particolare attenzione se si usa itraconazolo (utilizzato per certi tipi di infezioni) o chetobemidone (usato per il dolore), poiché ciò potrebbe aumentare gli effetti collaterali.

L'uso di paracetamolo entro le 72 ore precedenti o in concomitanza con la somministrazione di Busilvex deve essere fatto con cautela.

3. COME USARE BUSILVEX

Dosaggio:

La dose sarà calcolata sulla base del suo peso corporeo.

La dose consigliata di Busilvex è di 0,8 mg per chilo di peso in pazienti adulti, in associazione con ciclofosfamide.

Somministrazione:

- Busilvex è somministrato da personale sanitario qualificato tramite un'infusione endovenosa centrale, dopo diluizione del contenuto della singola fiala. Ogni infusione durerà 2 ore.
- Busilvex sarà somministrato ogni 6 ore per 4 giorni consecutivi prima del trapianto.

Terapia prima del trattamento con Busilvex

Prima di ricevere Busilvex, le saranno somministrati

- farmaci anticonvulsivi per prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche (fenitoina) e
- **farmaci antiemetici per prevenire il vomito.**

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Busilvex può avere effetti indesiderati.

Effetti indesiderati gravi

Gli effetti indesiderati più gravi della terapia con Busilvex o a seguito delle procedure di trapianto possono comprendere riduzione della conta delle cellule ematiche circolanti (effetto desiderato del farmaco per prepararla all'infusione per il trapianto), infezione, disordini epatici che includono l'ostruzione di una vena epatica, malattia da trapianto verso l'ospite (il trapianto attacca il vostro organismo), e complicazioni polmonari. Il suo dottore controllerà regolarmente la conta delle cellule ematiche e gli enzimi epatici per valutare e controllare questi effetti.

Effetti indesiderati molto comuni (riportati in più di 1 paziente su 10)

Sangue: riduzione delle cellule ematiche circolanti (globuli rossi e bianchi). **Sistema nervoso:** insonnia, ansia, senso di instabilità e depressione. **Nutrizione:** riduzione dei livelli di magnesio, calcio, potassio, fosfato nel sangue e aumento della glicemia. **Cardiaci:** aumento della frequenza delle contrazioni cardiache, aumento o diminuzione della pressione del sangue, vasodilatazione (una situazione di aumento del diametro dei vasi sanguigni) e coaguli di sangue. **Respiratori:** respiri corti, secrezione nasale (rinite), faringite, tosse, singhiozzo, sangue dal naso, rumori respiratori anormali. **Gastro-intestinali:** nausea, infiammazione della mucosa della bocca, vomito, perdita di appetito, diarrea, stitichezza, bruciori gastrici, dolore all'ano. **Epatici:** ittero, innalzamento degli enzimi epatici. **Pelle:** eruzioni cutanee, prurito, perdita di capelli. **Muscoli e ossa:** mal di schiena, dolori muscolari e articolari. **Renali:** aumento dell'eliminazione della creatinina, difficoltà ad urinare e diminuzione della quantità di urina. **Disordini generali:** aumento di peso, febbre, mal di testa, dolori addominali, debolezza, brividi, dolori, reazioni allergiche, edema, dolore o infiammazione nel punto di iniezione, dolori toracici.

Effetti indesiderati comuni (riportati tra 1 e 10 pazienti su 100)

Sistema nervoso: confusione. **Nutrizione:** poco sodio nel sangue. **Cardiaci:** cambiamenti e anomalie nel ritmo cardiaco, ritenzione di liquidi o infiammazione attorno al cuore, riduzione del gettito cardiaco. **Respiratori:** aumento del ritmo respiratorio, insufficienza respiratoria, emorragie alveolari, asma, collasso di piccole parti del polmone, liquidi attorno al polmone. **Gastro-intestinali:** infiammazione della mucosa dell'esofago, paralisi dell'intestino, vomito di sangue. **Epatici:** fegato ingrossato. **Renali:** aumento della quantità di composti azotati nel sangue, sangue nelle urine, moderata insufficienza renale.

Effetti indesiderati non comuni (riportati tra 1 e 10 pazienti su 1000)

Sistema nervoso: delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione, funzioni cerebrali anormali, emorragia cerebrale e crisi epilettiche. **Cardiaci:** trombosi femorale, trombosi, extrasistoli, diminuzione della frequenza cardiaca, diffusa perdita di liquido dai capillari (piccoli vasi sanguigni) **Respiratori:** diminuzioni dei livelli di ossigeno nel sangue **Gastro-intestinali:** sanguinamento nello stomaco e/o nell'intestino

Se lei nota qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE BUSILVEX

- Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.
- Conservare a 2 °C-8 °C (in frigorifero)
- Non congelare

Non utilizzare Busilvex dopo la data di scadenza riportata sulla scatola

6. ALTRE INFORMAZIONI

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

<-----

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente al personale medico e sanitario:

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE

Busilvex 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

Busulfan

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare Busilvex

1. PRESENTAZIONE

Busilvex è fornito come soluzione trasparente incolore in fiale da 10 ml di vetro trasparente (tipo I)
Busilvex deve essere diluito prima della somministrazione.

2. RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE IN SICUREZZA

Devono essere prese in considerazione le procedure per la corretta manipolazione e il corretto smaltimento dei farmaci antitumorali.

Tutte le procedure di trasferimento devono essere condotte in condizione di asepsi, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare.

Come per altri prodotti citotossici, cautela deve essere posta nel maneggiare e preparare la soluzione di Busilvex:

- si raccomanda l'uso di guanti e indumenti protettivi.
- Se Busilvex o la soluzione nella quale è stato diluito Busilvex dovesse entrare in contatto con la pelle o con le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente con acqua

Calcolo della quantità di Busilvex da diluire e del diluente

Busilvex deve essere diluito prima dell'uso o in soluzione iniettabile a base di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzione iniettabile glucosata al 5%

La quantità del diluente deve essere 10 volte il volume di Busilvex, per assicurare che la concentrazione finale di busulfan sia circa 0,5 mg/ml. A titolo esemplificativo:

Per un paziente di Y kg di peso corporeo, la quantità di Busilvex e di diluente da somministrare andrebbe così calcolata:

- Quantità di Busilvex

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times (0,8 \text{ mg/kg})}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml di Busilvex da diluire}$$

Y: peso corporeo del paziente in Kg

- Quantità di diluente

(A ml Busilvex) x (10) = B ml di diluente

Per preparare la soluzione finale per l'infusione, aggiungere (A) ml di Busilvex a (B) ml di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o soluzione iniettabile glucosata al 5%)

Preparazione della soluzione per l'infusione

- Utilizzando procedure di trasferimento in condizioni di sterilità, rompere la fiala
- Utilizzare una siringa (non di policarbonato) con ago
- rimuovere il volume calcolato di Busilvex dalla fiala
- immettere il contenuto della siringa in una sacca per endovena (o in una siringa) che contenga già la quantità calcolata di diluente selezionato. Aggiungere sempre Busilvex al diluente, non aggiungere il diluente a Busilvex. Non mettere Busilvex in una sacca per endovena che non contenga una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.
- Miscelare completamente, agitando parecchie volte la soluzione

Dopo la diluizione 1 ml di soluzione per infusione contiene 0,5 mg di busulfan

Una volta diluito, Busilvex è una soluzione trasparente ed incolore

Istruzioni per l'uso

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.

Non far scorrere il farmaco residuo nel tubo di somministrazione come infusione rapida, in quanto questa modalità di somministrazione con Busilvex non è stata testata e non è raccomandata

L'intero dosaggio di Busilvex deve essere rilasciato in 2 ore.

Non effettuare l'infusione in concomitanza con un'altra soluzione endovenosa.

Con Busilvex non utilizzare siringhe di policarbonato.

Solo monouso. Deve essere utilizzata solo se la soluzione è trasparente e senza nessuna particella in sospensione.

3 PROCEDURE PER LO SMALTIMENTO

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati dal suo utilizzo devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali per i farmaci citotossici.