ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 busulfano (60 mg in 10 ml).
Dopo la diluizione: 1 ml di soluzione contiene 0,5 mg di busulfano.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Busilvex dopo fludarabina (FB) è indicato nel trattamento di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti che sono candidati a un regime di condizionamento ad intensità ridotta (RIC).

Busilvex, seguito da ciclofosfamide (BuCy4) o da melfalan (BuMel), è indicato come trattamento convenzionale di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti in età pediatrica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Busilvex deve avvenire sotto il controllo di un medico qualificato, esperto nel trattamento di condizionamento precedente al HPCT.

Busilvex viene somministrato prima del trapianto di cellule emopoietiche progenitrici HPCT.

<u>Posologia</u>
<u>Busilvex in associazione con ciclofosfamide o melfalan</u>
Negli adulti
La dose e lo schema posologico raccomandati sono i seguenti:
- 0,8 mg/kg di peso corporeo di busulfano in infusione della durata di 2 ore, ogni 6 ore, per 4 giorni consecutivi, per un totale di 16 dosi,
- seguito da ciclofosfamide a 60 mg/kg/die per 2 giorni da iniziare almeno 24 ore dopo la 16ª dose di Busilvex (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica (da 0 a 17 anni)
La dose raccomandata per Busilvex è la seguente:

Peso corporeo attuale (kg)	Busilvex dose (mg/kg)
< 9	1,0
da 9 a < 16	1,2
da 16 a 23	1,1
Da > 23 a 34	0,95
> 34	0,8

seguito da:
- 4 cicli di ciclofosfamide (BuCy4) a 50 mg/Kg di peso corporeo (BW) oppure
- da una somministrazione di 140 mg/m^2 di melfalan (BuMel).

da iniziare almeno 24 ore dopo la 16ª dose di Busilvex (vedere paragrafo 4.5).

Busilvex va somministrato in infusione della durata di 2 ore ogni 6 ore, per 4 giorni consecutivi, per un totale di 16 dosi, prima di ciclofosfamide o melfalan e del trapianto di cellule emopoietiche progenitrici HPCT.

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. Per gli anziani si deve usare la stessa dose (vedere paragrafo 5.2) utilizzata per gli adulti (di età inferiore a 50 anni).

Busilvex in associazione con fludarabina (FB)
Negli adulti
La dose e lo schema posologico raccomandati sono i seguenti:
- fludarabina somministrata come singola infusione giornaliera di un'ora a 30 mg/m^2 per 5 giorni consecutivi o 40 mg/m^2 per 4 giorni consecutivi.
- Busilvex verrà somministrato a 3,2 mg/kg come singola infusione giornaliera di tre ore immediatamente dopo FB per 2 o 3 giorni consecutivi.

Popolazione pediatrica (da 0 a 17 anni)
La sicurezza e l'efficacia di FB nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

Pazienti anziani
La somministrazione del regime FB non è stata studiata in maniera specifica nei pazienti anziani. Tuttavia, in pubblicazioni con regimi di condizionamento FB sono stati segnalati più di 500 pazienti di età ≥ 55 anni che hanno mostrato risultati di efficacia simili a quelli dei pazienti più giovani. Nessun aggiustamento della dose è stato ritenuto necessario.

Pazienti obesi
Negli adulti
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+0,91x (altezza in cm -152);
peso corporeo ideale donne (kg)=45+0,91x (altezza in cm -152).

Il peso corporeo ideale adattato è calcolato come segue:
peso corporeo ideale+0,25x (peso corporeo reale – peso corporeo ideale).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nella popolazione pediatrica
Il medicinale non è raccomandato in bambini obesi e in adolescenti con indice di massa corporeo (kg)/ (m^2) > 30 kg/m^2 finché non saranno disponibili ulteriori dati.

Pazienti con insufficienza renale:
Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale, tuttavia, poiché busulfano viene moderatamente escreto nelle urine, in questi pazienti non si raccomanda una modifica delle dosi. Comunque si raccomanda particolare attenzione (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica:
Busilvex, come busulfano, non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica.
Si raccomanda particolare attenzione, in particolare nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale
Busilvex deve essere diluito prima della somministrazione. Deve essere ottenuta una concentrazione finale di circa 0,5 mg/ml di busulfano. Busilvex deve essere somministrato per infusione endovenosa tramite catetere venoso centrale.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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 medicinali anticonvulsivanti per prevenire crisi epilettiche riportate con l'uso di alte dosi di busulfano.
Si raccomanda di somministrare medicinali anticonvulsivanti 12 ore prima di Busilvex fino a 24 ore dopo l'ultima dose di Busilvex.

Negli studi su pazienti adulti e pediatrici, i pazienti hanno ricevuto fenitoina o benzodiazepine come trattamento profilattico anticonvulsivante (vedere paragrafi 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'effetto del trattamento con Busilvex alla dose e secondo la posologia consigliate è una profonda mielosoppressione, osservabile in tutti i pazienti. Potrebbero quindi svilupparsi grave granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una associazione 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.
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.
Deve essere adottata una terapia di supporto per le piastrine e gli eritrociti, nonché l'uso di fattori di crescita quali il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), secondo indicazione medica.

Negli adulti, 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 10ª e 13ª giornata

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

post-trapianto autologo e allogenico rispettivamente (periodo neutropenico medio rispettivamente di 6 e 9 giorni). Trombocitopenia (< 25 x 10^9/l o richiedente una trasfusione di piastrine) si è verificata in media in 5ª - 6ª giornata nel 98% dei pazienti. Anemia (emoglobina < 8,0 g/dl) è stata segnalata nel 69% dei pazienti.

Nella popolazione pediatrica, una conta assoluta dei neutrofili < 0,5x10^9/l in media 3 giorni dopo il trapianto, è riscontrabile nel 100% dei pazienti con una durata di 5 e 18,5 giorni rispettivamente dopo trapianto autologo e allogenico. Nei bambini, nel 100% dei pazienti si riscontra una trombocitopenia (< 25 x 10^9 /l o che richiede una trasfusione piastrinica). Nel 100% dei pazienti si manifesta anemia (emoglobina < 8,0 g/dl).

Nei bambini con peso < 9 kg un monitoraggio terapeutico del farmaco può essere giustificato caso per caso, in particolare nei bambini molto giovani e nei neonati (vedere paragrafo 5.2).

Le cellule dell'anemia di Fanconi presentano ipersensibilità crociata con altri agenti. C'è una limitata esperienza clinica sull'utilizzo di busulfano come componente di un regime di condizionamento precedente al trapianto HPCT nei bambini con anemia di Fanconi. Pertanto Busilvex deve essere utilizzato con cautela in questo tipo di pazienti.

Insufficienza epatica
Busilvex, così come busulfano, non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Poiché busulfano 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, chemioterapia superiore o pari a tre cicli, o a un precedente trapianto di cellule progenitrici, potrebbero presentare un fattore di rischio maggiore (vedere paragrafo 4.8).

Si deve porre attenzione nel caso in cui si assuma paracetamolo prima (meno di 72 ore) o contemporaneamente a Busilvex, a causa di una possibile riduzione del metabolismo di busulfano (vedere paragrafo 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 busulfano 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 (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia con Busilvex si deve prevedere un monitoraggio periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

Con il trattamento con busulfano ad alto dosaggio sono state riferite crisi epilettiche. Va usata la massima cautela nel somministrare le dosi raccomandate di Busilvex a pazienti con anamnesi di crisi epilettiche. I pazienti devono ricevere una adeguata profilassi anticonvulsivante. Negli studi su pazienti adulti e pediatrici i dati con Busilvex sono stati ottenuti utilizzando, come profilassi anticonvulsivante, una somministrazione concomitante o di fenitoina o di benzodiazepine. L'effetto di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

questi agenti anticonvulsivanti sulla farmacocinetica di busulfano è stato esaminato in uno studio di fase II (vedere paragrafo 4.5).

Il paziente deve essere informato dell'aumentato rischio di induzione di un secondo tumore maligno. Sulla base dei dati sull'uomo, busulfano è stato classificato dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (*International Agency for Research on Cancer,* IARC) come carcinogeno per l'uomo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha concluso che c'è una relazione causale fra esposizione a busulfano e tumore. I pazienti leucemici trattati con busulfano hanno sviluppato molti tipi di anomalie citologiche e qualcuno ha sviluppato un carcinoma. Si pensa che busulfano provochi leucemia.

Fertilità
Busulfano 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 busulfano 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 dimetilacetammide (DMA) può compromettere la fertilità. Il DMA riduce la fertilità in roditori maschi e femmine (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Sono stati riportati casi, anche fatali, di microangiopatia trombotica dopo trapianto di cellule ematopoietiche (HCT), nel corso di regimi di condizionamento ad alte dosi in cui busulfano veniva somministrato in combinazione con un altro trattamento di condizionamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessuno studio clinico specifico è stato condotto per stabilire le eventuali interazioni tra busulfano per via endovenosa e itraconazolo o metronidazolo. Da studi pubblicati negli adulti, la somministrazione di itraconazolo a pazienti in trattamento con alte dosi di busulfano può ridurre la clearance di busulfano.
Inoltre, sono stati pubblicati casi di aumento dei livelli plasmatici di busulfano dopo somministrazione di metronidazolo. Pazienti trattati con busulfano in combinazione con itraconazolo o metronidazolo devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per monitorare eventuali segni di tossicità del busulfano.
Non è stata osservata nessuna interazione tra busulfano e fluconazolo (un agente antifungino)

Studi pubblicati negli adulti riportano che il chetobemidone (analgesico) può essere associato con alti livelli plasmatici di busulfano: occorre perciò particolare attenzione quando si associano questi due composti.

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

Non vi è alcun pathway metabolico comune tra busulfano e fludarabina.
Negli adulti, per il regime fludarabina, gli studi pubblicati non hanno riportato interazioni reciproche farmaco – farmaco tra busulfano per via endovenosa e fludarabina.

Nella popolazione pediatrica, per il regime BuMel è stato riportato che la somministrazione di melfalan prima di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di busulfano, può influenzare lo sviluppo di tossicità.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il paracetamolo riduce i livelli di glutatione nel sangue e nei tessuti e può pertanto ridurre la clearance di busulfano quando viene usato in associazione (vedere paragrafo 4.4).

Fenitoina o benzodiazepine sono state somministrate per la profilassi anticonvulsivante ai pazienti arruolati negli studi clinici condotti con busulfano per via endovenosa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
E' stato riportato che la somministrazione sistemica concomitante di fenitoina a pazienti in terapia con alte dosi di busulfano somministrato per via orale aumenta la clearance di busulfano per induzione della glutatione-S-transferasi, mentre non si è osservata alcuna interazione quando si sono utilizzate benzodiazepine quali diazepam, clonazepam o lorazepam per prevenire le convulsioni con alte dosi di busulfano.
Non si è evidenziato alcun effetto di induzione della fenitoina sui dati di Busilvex. E'stato effettuato uno studio clinico di fase II allo scopo di valutare l'influenza del trattamento profilattico anticonvulsivante sulla farmacocinetica di busulfano somministrato per via endovenosa. In questo studio 24 pazienti adulti hanno ricevuto clonazepam (0,025-0,03 mg/kg/giorno sottoforma di infusioni endovenose continue) come terapia anticonvulsivante e i dati di farmacocinetica di questi pazienti sono stati confrontati con quelli storici raccolti nei pazienti trattati con fenitoina. L'analisi dei dati mediante un metodo di farmacocinetica di popolazione non ha dimostrato alcuna differenza nella clearance del busulfano per via endovenosa fra la terapia a base di fenitoina e quella a base di clonazepam e pertanto sono state ottenute esposizioni plasmatiche al busulfano simili con ambedue i tipi di profilassi anticonvulsivante.

Nessuna interazione è stata osservata quando busulfano viene associato ad antiemetici $5HT_3$, come ondansetron o granisetron.

Sono stati osservati incrementi dell'esposizione a busulfano con la somministrazione concomitante di busulfano e deferasirox. Il meccanismo alla base dell'interazione non è del tutto chiarito. Si raccomanda di monitorare regolarmente le concentrazioni plasmatiche di busulfano e, se necessario, modificare la dose di busulfano in pazienti che sono trattati o che sono stati trattati di recente con deferasirox.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
HPCT è controindicato nelle donne in gravidanza; pertanto Busilvex è controindicato in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (mortalità embriofetale e malformazioni) (vedere paragrafo 5.3).
Non ci sono o esistono limitati dati relativi all'uso di busulfano o DMA in donne in stato di gravidanza. Con busulfano a basse dosi per via orale è stato riportato qualche caso di anomalie congenite, non necessariamente imputabili alla sostanza attiva e l'esposizione nel terzo trimestre può essere associata con una compromissione della crescita intrauterina.

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

Allattamento
Non è noto se busulfano e DMA siano escreti nel latte materno. A causa della potenziale carcinogenicità osservata per busulfano negli studi sull'animale e sull'uomo, l'allattamento al seno deve essere sospeso durante il trattamento con busulfano.

Fertilità
Busulfano e DMA possono compromettere la fertilità nell'uomo e nella donna. Di conseguenza, si consiglia all'uomo di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di considerare la crio-conservazione dello sperma prima del trattamento, data la possibilità di una infertilità irreversibile (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Busilvex in associazione con ciclofosfamide o melfalan
Negli adulti
Le informazioni sugli eventi avversi 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 Malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus host disease, GVHD) che, sebbene non correlate direttamente, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità, specialmente nel trapianto di cellule emopoietiche progenitrici allogeniche.

Patologie del sistema emolinfopoietico
Mielosoppressione e immunosoppressione erano gli effetti terapeutici desiderati dal regime di condizionamento. Pertanto tutti i pazienti presentavano 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.

Disturbi del 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 ed 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%.

Patologie epato-biliari
Il 15% degli effetti indesiderati gravi coinvolgono la tossicità epatica. La sindrome veno- occlusiva epatica è una potenziale complicazione riconosciuta della terapia di condizionamento post-trapianto. Sei su 103 pazienti (6%) hanno presentato sindrome veno-occlusiva epatica. La sindrome veno-occlusiva epatica 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 sindrome veno- occlusiva epatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Negli studi con Busilvex un paziente ha presentato dispnea acuta con conseguente insufficienza respiratoria associata a fibrosi polmonare interstiziale che è risultata fatale.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
Le informazioni sulle reazioni avverse derivano dallo studio clinico in pediatria (n=55). Le gravi tossicità che hanno coinvolto il sistema epatico e quello respiratorio sono considerate conseguenze attese del regime di condizionamento e del processo di trapianto.

Disturbi del sistema immunitario:
I dati sull'incidenza di GVHD acuta sono stati raccolti in pazienti sottoposti a trapianto allogenico (n=28). Un totale di 14 pazienti (50%) ha presentato una GVHD acuta. L'incidenza di GVHD acuta di grado I-II è stata del 46,4% (13/28) mentre l'incidenza di grado III-IV è stata del 3,6% (1/28). La GVHD cronica è stata riportata solo quando era causa di morte: un (1) paziente è morto a 13 mesi dal trapianto.

Infezioni ed infestazioni:
Infezioni (neutropenia febbrile documentata e non) sono state riscontrate nell'89% dei pazienti (49/55). Febbre lieve/moderata si è manifestata nel 76% dei pazienti.

Patologie epato-biliari:
Aumento delle transaminasi di grado 3 è stato riportato dal 24% dei pazienti.
Una sindrome veno-occlusiva (VOD) è stata segnalata nel 15% (4/27) e nel 7% (2/28) rispettivamente dei casi di trapianto autologo e allogenico. La VOD osservata non è stata né fatale né grave e si è risolta in tutti i casi.

Busilvex in associazione con fludarabina (FB)
Negli adulti
Il profilo di sicurezza di Busilvex in associazione con FB è stato esaminato mediante un'analisi degli eventi avversi riportati in dati pubblicati da studi clinici in regime RIC. In questi studi, un totale di 1.574 pazienti aveva ricevuto FB come regime di RIC prima del trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

La mielosoppressione e l'immunosoppressione erano gli effetti terapeutici desiderati del regime di condizionamento e di conseguenza non sono stati considerati effetti indesiderati.

Infezioni e infestazioni
Il verificarsi di episodi infettivi o della riattivazione di agenti infettivi opportunistici riflette principalmente la condizione immunitaria del paziente che riceve un regime di condizionamento.
Le reazioni avverse di tipo infettivo più frequenti sono state la riattivazione del Citomegalovirus (CMV) [range: 30,7% - 80,0%], la riattivazione del virus di Epstein-Barr (EBV) [range: 2,3% - 61%], infezioni batteriche [range: 32,0% - 38,9%] e infezioni virali [range: 1,3% - 17,2%].

Patologie gastrointestinali
La più alta frequenza di nausea e vomito è stata 59,1% e la più alta frequenza di stomatite è stata 11%.

Patologie renali e urinarie:
È stato suggerito che regimi di condizionamento contenenti FB fossero associati ad una maggiore incidenza di infezioni opportunistiche dopo il trapianto, a causa dell'effetto immunosoppressivo di FB. Le cistiti emorragiche tardive che si verificano due settimane dopo il trapianto sono probabilmente correlate all'infezione/riattivazione virale. Le cistiti emorragiche, comprese le cistiti emorragiche indotte da infezione virale, sono state riportate con un range tra 16% e 18,1%.

Patologie epatobiliari
VOD è stata riportata con un range tra 3,9% e 15,4%.

La mortalità correlata al trattamento/mortalità senza recidiva (TRM/NRM) riportata fino al giorno +100 post-trapianto è stata esaminata anche attraverso un'analisi dei dati pubblicati da studi clinici. Essa era considerata come casi di morte che potevano essere riconducibili ad effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

secondari dopo HPCT e non correlati alla recidiva/progressione delle neoplasie ematologiche sottostanti.
Le cause più frequenti di TRM/NRM riportate erano infezione/sepsi, GVHD, patologie polmonari e insufficienza d'organo.

Tabelle riassuntive delle reazioni avverse
Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Gli effetti indesiderati dal monitoraggio post-marketing sono stati inseriti nelle tabelle con frequenza "non nota".

Busilvex in combinazione con ciclofosfamide o melfalan
Le reazioni avverse riportate in adulti e in pazienti pediatrici in più di un caso isolato sono elencate nella tabella sottostante, secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza.
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Rinite Faringite			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia Trombocitopenia Neutropenia febbrile Anemia Pancitopenia			
Disturbi del sistema immunitario	Reazione allergica			
Patologie endocrine				Ipogonadismo **
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iperglicemia Ipomagnesiemia Ipopotassiemia Ipocalcemia Ipofosfatemia	Iponatriemia		
Disturbi psichiatrici	Ansia Depressione Insonnia	Confusione	Vaneggiamento Nervosismo Allucinazioni Agitazione	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Capogiro		Crisi convulsiva Encefalopatia Emorragia cerebrale	
Patologie dell'occhio				Cataratta Assottigliamento corneale Disturbi del cristallino ***

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie cardiache	Tachicardia	Aritmia Fibrillazione atriale Cardiomegalia Versamento pericardico Pericardite	Extrasistoli ventricolari Bradicardia	
Patologie vascolari	Ipertensione Ipotensione Trombosi Vasodilatazione		Trombosi dell'arteria femorale Sindrome da fragilità capillare	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea Epistassi Tosse Singhiozzo	Iperventilazione Insufficienza respiratoria Emorragia alveolare Asma Atelettasie Effusione pleurica	Ipossia	Malattia polmonare interstiziale**
Patologie gastrointestinali	Stomatite Diarrea Dolore addominale Nausea Vomito Dispepsia Ascite Stipsi Dolore all'ano	Ematemesi Ileo Esofagite	Emorragia gastrointestinale	Ipoplasia dentaria**
Patologie epatobiliari	Epatomegalia Ittero	Sindromi veno-occlusive epatiche*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash Prurito Alopecia	Desquamazione della pelle Eritema Alterazioni della pigmentazione		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Lombalgia Artralgia			
Patologie renali e urinarie	Disuria Oliguria	Ematuria Insufficienza renale moderata		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Menopausa precoce Insufficienza ovarica **

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Brividi Febbre Dolore al petto Edema Edema generalizzato Dolore Dolore o infiammazione al sito di iniezione Mucosite			
Esami diagnostici	Aumento delle transaminasi Aumento della bilirubina Aumento della GGT Aumento fosfatasi alcalina Aumento del peso corporeo Rumori respiratori anomali Aumento della creatinina	Aumento del BUN Diminuzione della frazione di eiezione		

* le sindromi veno-occlusive epatiche sono più frequenti nella popolazione pediatrica.
** riportata nell'esperienza post-marketing con busulfano per via endovenosa
*** riportati nell'esperienza post-marketing con busulfano per via orale

Busilvex in associazione con fludarabina (FB)
L'incidenza di ciascuna reazione avversa presentata nella tabella seguente è stata definita in base alla più alta incidenza osservata negli studi clinici pubblicati in regime RIC per i quali era stata chiaramente identificata la popolazione trattata con FB, qualunque fossero lo schema di somministrazione di busulfano e gli endpoint. Le reazioni avverse riportate in più di un caso isolato sono elencate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota*
Infezioni ed infestazioni	Infezione virale Riattivazione del CMV Riattivazione dell'EBV Infezione batterica	Infezione fungina invasiva Infezione polmonare	Ascesso cerebrale Cellulite Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoalbuminemia Disordine elettrolitico Iperglicemia		Anoressia
Disturbi psichiatrici			Agitazione Stato confusionale Allucinazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema nervoso		Cefalea Disturbi del sistema nervoso [non classificati altrove]	Emorragia cerebrale Encefalopatia
Patologie cardiache			Fibrillazione atriale
Patologie vascolari		Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emorragia polmonare	Insufficienza respiratoria
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Diarrea Stomatite		Emorragia gastrointestinale Ipoplasia dentaria*
Patologie epatobiliari	Sindrome veno-occlusiva epatica		Ittero Disturbi epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	
Patologie renali e urinarie	Cistite emorragica**	Patologia renale	Oliguria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Mucosite		Astenia Edema Dolore
Esami diagnostici	Transaminasi aumentate Bilirubina aumentata Fosfatasi alcalina aumentata	Creatinina aumentata	Lattico deidrogenasi ematicam aumentata Acido urico ematico aumentato Urea ematica aumentata GGT aumentata Peso aumentato

*riportati nell'esperienza post-marketing
** inclusa cistite emorragica indotta da infezione virale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono noti antidoti a Busilvex, se non il trapianto di cellule emopoietiche progenitrici. In mancanza di trapianto di cellule emopoietiche progenitrici, la dose raccomandata di Busilvex rappresenterebbe un sovradosaggio di busulfano. Deve essere monitorata attentamente la situazione ematologica e si devono adottare efficaci misure di supporto, come indicato dalle procedure mediche. In due casi è stato riportato che busulfano è dializzabile, pertanto la dialisi deve essere presa in considerazione in caso di sovradosaggio. Dato che busulfano 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 a DMA. Nell'uomo gli effetti tossici principali riguardano l'epatotossicità e gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC). 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: Alchil sulfonati. Codice ATC: L01AB01

Meccanismo d'azione
Busulfano 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.

Efficacia e sicurezza clinica
Busilvex in associazione con ciclofosfamide
Negli adulti
La documentazione sulla tollerabilità e sull'efficacia di Busilvex in associazione con ciclofosfamide nel regime BuCy2 prima del convenzionale HPCT allogenico 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 primitiva refrattaria o resistente recidivante o linfoma non Hodgkin e sindrome mielodisplastica.
I pazienti sono stati trattati con dosi di 0,8 mg/kg di busulfano 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 x 10^9/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). Tutti i pazienti valutabili hanno riportato attecchimento del trapianto. Non ci sono stati casi di rigetto del trapianto né primario né secondario. La mortalità complessiva e la mortalità non correlata a 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
La documentazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di Busilvex in combinazione con ciclofosfamide nel regime BuCy4 o con melfalan nel regime BuMel prima del convenzionale HPCT allogenico e/o autologo deriva dallo studio clinico F60002 IN 101G0.
I pazienti sono stati trattati secondo la posologia riportata nel paragrafo 4.2.
Tutti i pazienti hanno presentato una profonda mielosoppressione. Il tempo alla conta assoluta dei neutrofili (ANC) maggiore di $0{,}5x10^9$/l è stato di 21 giorni (range 12-47 giorni) nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico e di 11 giorni (range 10-15 giorni) nei pazienti con trapianto autologo. Tutti i pazienti pediatrici hanno riportato attecchimento del trapianto. Non ci sono stati casi di rigetto del trapianto né primario né secondario. Il 93% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico hanno mostrato un completo chimerismo. Non c'è stato nessun decesso imputabile al regime nei 100 giorni post-trapianto e fino ad un anno dopo il trapianto.

Busilvex in associazione con fludarabina (FB)
Negli adulti
La documentazione sulla sicurezza e l'efficacia di Busilvex in associazione con fludarabina (FB) precedente a HPCT allogenico deriva dall'analisi della letteratura di 7 studi pubblicati relativi a 731 pazienti con tumori mieloidi e linfoidi, che riportano l'utilizzo di busulfano per via endovenosa infuso una volta al giorno invece di quattro dosi al giorno.

I pazienti hanno ricevuto un regime di condizionamento basato sulla somministrazione di FB immediatamente seguita da una singola dose giornaliera di busulfano a 3,2mg/kg per 2 o 3 giorni consecutivi. La dose totale di busulfano per paziente era compresa tra 6,4 mg/kg e 9,6 mg/kg.

La combinazione FB ha permesso una sufficiente mieloablazione modulata dall'intensità del regime di condizionamento attraverso la variazione del numero di giorni di infusione di busulfano. Nella maggior parte degli studi sono state segnalate percentuali di attecchimento rapido e completo nell'80%-100% dei pazienti. La maggior parte delle pubblicazioni ha riportato un chimerismo completo del donatore completo al giorno +30 nel 90-100 % dei pazienti. I risultati a lungo termine hanno confermato che l'efficacia era mantenuta senza effetti inattesi.

Sono disponibili i dati di uno studio prospettico multicentrico di fase II recentemente completato che comprende 80 pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, con diagnosi di differenti neoplasie ematologiche e che sono stati sottoposti a HPCT allogenico con un regime di condizionamento ad intensità ridotta con FB (Busilvex per 3 giorni). In questo studio tutti i pazienti tranne uno hanno riportato attecchimento del trapianto, ad una mediana di 15 giorni (range 10-23) dopo HPCT allogenico. L'incidenza cumulativa di recupero dei neutrofili al giorno 28 era 98,8% (95%CI, 85,7-99,9%). L'attecchimento delle piastrine si è verificato a una mediana di 9 giorni (range, 1-16) dopo HPCT allogenico.
Il tasso di sopravvivenza globale a due anni era 61,9% (95%CI, 51,1-72,7%). A 2 anni, l'incidenza cumulativa di mortalità senza recidiva era 11,3% (95%CI, 5,5-19,3%), e quella della recidiva o progressione da HPCT allogenico era 43,8% (95%CI, 31,1-55,7%). La stima Kaplan-Meier della DFS (Deasease Free Survival) a 2 anni era 49,9% (95%CI, 32,6-72,7%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

E' stata studiata la farmacocinetica di Busilvex. Le informazioni riguardanti la biotrasformazione e l'eliminazione si basano su busulfano somministrato per via orale.

Farmacocinetica negli adulti
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 busulfano. Una simile esposizione ematica è stata osservata quando si sono paragonate le concentrazioni plasmatiche nei pazienti adulti trattati con busulfano per via orale e per via endovenosa rispettivamente alle dosi di 1 mg/kg e di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.
Busulfano ha raggiunto concentrazioni nel liquido cerebrospinale approssimativamente pari a quelle nel plasma, sebbene queste concentrazioni sono 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%.

Biotrasformazione
Busulfano viene metabolizzato principalmente tramite coniugazione con il glutatione (spontanea e attraverso la glutatione-S-transferasi). Il glutatione coniugato è poi ulteriormente metabolizzato dal fegato mediante ossidazione. Si pensa che nessuno dei metaboliti contribuisca significativamente 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 busulfano immodificato. 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
L'aumento dell'esposizione al busulfano proporzionale alla dose è stato dimostrato dopo somministrazione per via endovenosa di busulfano fino a 1 mg/kg.

Rispetto al regime di quattro somministrazioni giornaliere, il regime di una somministrazione al giorno è caratterizzato da un picco più alto di concentrazione, dall'assenza di accumulo di farmaco e da un periodo di wash out (senza concentrazioni di busulfano circolanti) tra somministrazioni consecutive.
L'analisi della letteratura ha permesso un confronto di serie di PK effettuato sia all'interno dello stesso studio che tra studi diversi e ha dimostrato che i parametri farmacocinetici dose-indipendenti erano invariati indipendentemente dal dosaggio o dal regime di somministrazione. Sembrerebbe che la dose raccomandata di busulfano per via endovenosa somministrata sia come infusione singola (3,2 mg/kg) che in 4 infusioni separate (0,8 mg/kg) fornisca esposizioni plasmatiche giornaliere equivalenti con variabilità sia interindividuale che intraindividuale simile.
Come risultato, il controllo dell'AUC di busulfano per via endovenosa nelle finestre terapeutiche non viene modificato ed è stata illustrata una targeting performance simile tra i due regimi di somministrazione.

Correlazioni farmacocinetica/farmacodinamica
La letteratura su busulfano suggerisce una finestra AUC terapeutica compresa tra 900 e 1500 µmol/L.minuto per somministrazione (equivalente ad un'esposizione giornaliera tra 3.600-6.000 µmol/L.minuto).
Durante i test clinici con busulfano per via endovenosa somministrato a 0,80 mg/kg quattro volte al giorno, il 90% delle AUC dei pazienti era al di sotto del limite superiore dell'AUC (1500 µmol/L.minuto) e almeno l'80% era all'interno della finestra terapeutica mirata (900 – 1500 µmol/L.minuto). Un simile livello di targeting di concentrazione viene raggiunto entro l'esposizione giornaliera di 3.600 – 6.000 µmol/L.minuto in seguito alla somministrazione di busulfano per via endovenosa a 3,2 mg/kg una volta al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica o renale

Non sono stati stabiliti gli effetti di disfunzioni renali sulla disponibilità di busulfano per via endovenosa.

Non sono stati stabiliti gli effetti di disfunzioni epatiche sulla disponibilità di busulfano per via endovenosa. Ciò nonostante il rischio di tossicità epatica potrebbe essere aumentato in questa popolazione.

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

Popolazione pediatrica

Si è osservata una variazione continua della clearance nel range da 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg in bambini da < 6 mesi fino a 17 anni di età. L'emivita finale variava da 2,24 a 2,5 h.

Le variabilità inter e intra pazienti nell'esposizione plasmatica erano rispettivamente inferiori del 20% e del 10%.

Un' analisi farmacocinetica di popolazione è stata eseguita in una coorte di 205 bambini adeguatamente distribuiti in termini di peso corporeo (da 3,5 a 62,5 kg), di caratteristiche biologiche e della patologia (maligna e non maligna), così da essere rappresentativa dell'elevata eterogeneità dei bambini che vanno incontro a HPCT. Questo studio ha dimostrato che il peso corporeo era la covariata principale per spiegare la variabilità farmacocinetica del busulfano nei bambini, più della superficie corporea o dell'età.

La posologia raccomandata per i bambini come dettagliato al paragrafo 4.2 ha permesso a più del 70% fino al 90% dei bambini di peso ≥ 9 kg di raggiungere la finestra terapeutica (900-1500 µmol/L.minuto). Tuttavia, in bambini con peso < 9 kg è stata osservata una maggiore variabilità che riduce al 60% i bambini che raggiungevano la finestra terapeutica (900-1500 µmol/L.minuto). Per il restante 40% dei bambini con peso < 9 kg fuori dal target l'AUC era egualmente distribuita al di sotto o al di sopra dei limiti definiti; cioè 20% < 900 e 20% >1500 µmol/L.minuto, dopo la somministrazione di 1mg/kg. A questo proposito, per i bambini con peso < 9 kg un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di busulfano (monitoraggio terapeutico del farmaco) per l'aggiustamento della dose può migliorare il rendimento atteso di busulfano, soprattutto nei bambini molto giovani e nei neonati.

Correlazioni farmacocinetica/farmacodinamica:

Il successo del trapianto ottenuto in tutti i pazienti durante gli studi di fase II suggerisce la validità delle AUC stabilite. La comparsa di VOD non era correlata ad una sovraesposizione. Si è osservata una correlazione farmacocinetica/farmacodinamica fra stomatiti e AUC in pazienti sottoposti a trapianto autologo e fra aumento della bilirubina e AUC in una analisi combinata dei pazienti sottoposti a trapianto autologo e allogenico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Busulfano è mutageno e clastogenico. Busulfano è risultato mutageno nei test sulla *Salmonella typhimurium*, sulla *Drosophila melanogaster* e barley. Busulfano 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 busulfano per via orale.

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

Busulfano 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 busulfano produce sterilità nei neonati maschi e femmine a causa della

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

mancanza di cellule germinali nei testicoli e nelle ovaie. Busulfano ha dimostrato di causare sterilità nei roditori. Busulfano 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.

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: un'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. 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 nel paragrafo 6.6.

Per incompatibilità, non usare alcun componente per l'infusione contenente policarbonato con Busilvex.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini: 3 anni

Soluzione diluita:
La stabilità chimica e fisica in uso, dopo la diluizione in soluzione iniettabile glucosata al 5% o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), è stata dimostrata per:

- 8 ore (incluso il tempo dell'infusione) dopo diluizione, se conservata a 20 °C ± 5 °C

- 12 ore dopo diluizione, se conservata a 2 °C – 8 °C, seguita da 3 ore di conservazione a 20 °C ± 5 °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 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Non congelare dopo la diluizione.
Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di concentrato per soluzione per infusione in flaconcini di vetro trasparente (tipo I) con tappo a pressione in gomma butile coperto da un cappuccio sigillante in alluminio color porpora con linguetta a strappo.
Confezione multipla contenente 8 (2 confezioni da 4) flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Busilvex

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione e il corretto smaltimento dei prodotti 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 busulfano 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

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

Y: peso corporeo del paziente in kg
D: dose di Busilvex (vedere paragrafo 4.2)

- 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

Busilvex deve essere preparato da personale sanitario qualificato utilizzando procedure di trasferimento in condizioni di sterilità. Utilizzare una siringa (non di policarbonato) con ago:

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- rimuovere dal flaconcino 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%

- la soluzione diluita deve essere miscelata completamente, agitando parecchie volte.

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

Una volta diluito, Busilvex è una soluzione limpida 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 rapidamente il farmaco residuo nel tubo di somministrazione poichè l'infusione rapida di Busilvex non è stata testata e non è raccomandata.

L'intera dose prescritta di Busilvex deve essere rilasciata in 2 o 3 ore in base al regime di condizionamento.

Piccoli volumi possono essere somministrati con siringhe elettriche entro 2 ore. In questo caso si deve utilizzare un set di infusione con un minimo spazio di innesco (0,3-0,6 ml), riempito con la soluzione prima dell'inizio dell'effettiva infusione con Busilvex e poi lavare con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.

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

Non deve essere usato per infusione alcun componente contenente policarbonato con Busilvex.

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i prodotti citotossici.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

8 NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/254/002 - AIC n. 036326027/E

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: luglio 2003.
Data dell'ultimo rinnovo: luglio 2008

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema/europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn -Idron
F-64320
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/02/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).