

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Busulfano Mylan 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato contiene 6 mg di Busulfano.

Una fiala con 10 ml di concentrato contiene 60 mg di Busulfano

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

Busulfano Mylan 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.

Busulfano Mylan successivo a 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).

Busulfano Mylan seguito da ciclofosfamide (BuCy4) o 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 Busulfano Mylan deve avvenire sotto il controllo di un medico qualificato, esperto nel trattamento di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici.

Busulfano Mylan viene somministrato prima del trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT).

Posologia

Busulfano Mylan in associazione con ciclofosfamide o melfalan

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 due ore, ogni 6 ore, per 4 giorni consecutivi per un totale di 16 dosi,

- seguito da ciclofosfamide alla dose di 60 mg/kg/die per 2 giorni da iniziare almeno 24 ore dopo la 16^a dose di Busulfano Mylan (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica (da 0 a 17 anni)

La dose raccomandata di Busulfano Mylan è la seguente:

Peso corporeo attuale (kg)	Dose di Busulfano Mylan (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

seguita da:

- 4 cicli di ciclofosfamide (BuCy4) alla dose di 50 mg/kg di peso corporeo oppure
 - una somministrazione di 140 mg/m² di melfalan (BuMel)
- da iniziare almeno 24 ore dopo la 16^a dose di Busulfano Mylan (vedere paragrafo 4.5).

Busulfano Mylan va somministrato in infusione della durata di due 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 Busulfano Mylan senza alcuna modifica posologica. Comunque, per l'uso sicuro di Busulfano Mylan in pazienti di età superiore ai 60 anni, sono disponibili solo informazioni limitate. Per i pazienti anziani si deve usare la stessa dose (vedere paragrafo 5.2) utilizzata per gli adulti (< 50 anni).

Busulfano Mylan in associazione con fludarabina (FB)

Negli adulti

La dose e lo schema posologico raccomandati sono i seguenti:

- fludarabina somministrata come singola infusione giornaliera della durata di un'ora alla dose di 30 mg/m² per 5 giorni consecutivi o 40 mg/m² per 4 giorni consecutivi.
- Busulfano Mylan verrà somministrato a 3,2 mg/kg come singola infusione giornaliera di tre ore immediatamente dopo fludarabina (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 di FB non è stata studiata in maniera specifica nei pazienti anziani. Tuttavia, in pubblicazioni che riportavano regimi di condizionamento con 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 + 0,91 x (altezza in cm -152);

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

Il peso corporeo ideale adattato è calcolato come segue:

Peso corporeo ideale adattato = peso corporeo ideale + 0,25 x (peso corporeo reale – peso corporeo ideale).

Nella popolazione pediatrica

Il medicinale non è raccomandato in bambini obesi e in adolescenti con indice di massa corporeo Peso (kg)/altezza (m)² > 30 kg/m² finché non saranno disponibili ulteriori dati.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi su pazienti con funzionalità renale compromessa, tuttavia, poiché Busulfano viene moderatamente escreto nelle urine, in questi pazienti non si raccomanda una modifica delle dosi. Si raccomanda comunque cautela (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Busulfano Mylan non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Si raccomanda particolare cautela, in particolare nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Busulfano Mylan deve essere diluito prima della somministrazione. Deve essere ottenuta una concentrazione finale di circa 0,5 mg/ml di Busulfano. Busulfano Mylan deve essere somministrato per infusione endovenosa tramite catetere venoso centrale.

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

Busulfano Mylan non deve essere somministrato per 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 Busulfano Mylan fino a 24 ore dopo l'ultima dose di Busulfano Mylan.

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 Busulfano Mylan si devono somministrare antiemetici che devono essere proseguiti 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 d'impiego

L'effetto del trattamento con Busulfano Mylan 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 10^a e 13^a giornata rispettivamente dopo trapianto autologo e allogenico (periodo neutropenico medio pari rispettivamente a 6 e 9 giorni).

Trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ o richiedente una trasfusione di piastrine) si è verificata in media in 5^a–6^a 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ in media 3 giorni dopo il trapianto si è manifestata nel 100% dei pazienti con una durata di 5 e 18,5 giorni rispettivamente dopo trapianto autologo e allogenico. Nei bambini, si è osservata trombocitopenia nel 100% dei pazienti ($< 25 \times 10^9/l$ o che richiede una trasfusione piastrinica). Nel 100% dei pazienti si è manifestata anemia (emoglobina $< 8,0$ g/dl).

Nei bambini con peso < 9 kg può essere giustificato un monitoraggio terapeutico del farmaco caso per caso, in particolare nei bambini molto piccoli 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 Busulfano Mylan deve essere utilizzato con cautela in questo tipo di pazienti.

Compromissione della funzionalità epatica

Busulfano Mylan non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Poiché Busulfano è metabolizzato principalmente attraverso il fegato, si **raccomanda** particolare cautela nel trattamento con Busulfano Mylan in pazienti con pregressa compromissione della funzionalità epatica, soprattutto in quelli con grave compromissione. 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, al fine di rilevare precocemente una epatotossicità.

Sindromi veno-occlusive epatiche rappresentano una complicazione importante che può verificarsi durante il trattamento con Busulfano Mylan.

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 Busulfano Mylan, 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 specifiche correlate a Busulfano Mylan. Comunque la funzionalità cardiaca deve essere monitorata regolarmente nei pazienti trattati con Busulfano Mylan (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi con Busulfano Mylan è stata segnalata una sindrome da stress respiratorio acuto con conseguente insufficienza respiratoria associata a fibrosi polmonare interstiziale in un paziente poi deceduto, sebbene non ne sia stata identificata l'eziologia. Inoltre, Busulfano potrebbe indurre tossicità polmonare, che può essere additiva agli effetti prodotti da altri agenti citotossici. Pertanto, è necessario porre attenzione a questo effetto polmonare in pazienti con precedente anamnesi di radioterapia a livello del mediastino o dei polmoni (vedere paragrafo 4.8).

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

Con il trattamento a dosi elevate di Busulfano sono state riportate crisi epilettiche. Particolare cautela è richiesta nella somministrazione delle dosi raccomandate di Busulfano Mylan nei pazienti con anamnesi di crisi epilettiche. I pazienti devono ricevere un'adeguata profilassi anticonvulsivante. Negli studi su pazienti adulti e pediatrici i dati con Busulfano Mylan sono stati ottenuti utilizzando, come profilassi anticonvulsivante, una somministrazione concomitante di fenitoina o di benzodiazepine. L'effetto di 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 riguardo all'aumentato rischio di insorgenza 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 ritiene che Busulfano provochi leucemia.

Fertilità

Busulfano può compromettere la fertilità. Pertanto gli uomini trattati con Busulfano Mylan devono essere avvertiti 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 Busulfano Mylan. Nelle pazienti in pre-menopausa si manifestano comunemente soppressione ovarica e amenorrea con sintomi da menopausa. Il trattamento con Busulfano in una ragazza pre-adolescente ha impedito la comparsa della pubertà a causa di una insufficienza ovarica. In pazienti di sesso maschile sono state riportate impotenza, sterilità, azoospermia e atrofia testicolare. Anche il solvente dimetilacetamide (DMA) può compromettere la fertilità. Il DMA riduce la fertilità nei 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. I pazienti trattati con busulfano alla dose convenzionale in combinazione con itraconazolo o metronidazolo devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per possibili segni di tossicità di Busulfano. In questi casi è raccomandato un esame dell'emocromo settimanalmente (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Nessuno studio clinico specifico è stato condotto per stabilire le eventuali interazioni farmaco-farmaco per via endovenosa tra Busulfano e itraconazolo o metronidazolo. Da studi pubblicati negli adulti si evince che la somministrazione di itraconazolo a pazienti in trattamento con alte dosi di Busulfano può della ridurre la clearance di Busulfano. I pazienti trattati con busulfano in combinazione con itraconazolo o metronidazolo devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza per possibili segni di tossicità di Busulfano. In combinazione con metronidazolo (1200 mg, somministrati in tre dosi giornaliere da 400 mg l'una), i livelli di busulfano sono aumentati dell'80% (vedere paragrafo 4.4)

Non è stata osservata nessuna interazione tra busulfano e fluconazolo (un agente antifungino). Studi pubblicati negli adulti riportano che il chetobemidone (un analgesico) può essere associato con alti livelli plasmatici di Busulfano. Si raccomanda pertanto particolare attenzione quando si associano questi due composti.

Negli adulti, durante la terapia BuCy2, è stato segnalato 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 l'arco temporale fra l'ultima dose di Busulfano per via orale e la prima dose di ciclofosfamide era superiore a 24 ore.

Non vi è alcuna via metabolica comune tra Busulfano e fludarabina (FB).

Negli adulti, per il regime FB, 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 osservato che la somministrazione di melfalan prima di 24 ore dall'ultima somministrazione orale di Busulfano, può influenzare lo sviluppo di tossicità.

Il paracetamolo riduce i livelli di glutazione 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 agli studi clinici condotti con Busulfano per via endovenosa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si è osservato 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 relativi a Busulfano Mylan. 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 in forma 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, pertanto sono state ottenute esposizioni plasmatiche al Busulfano simili con ambedue i tipi di profilassi anticonvulsivante.

Nessuna interazione è stata osservata quando Busulfano è stato associato con antiemetici 5HT₃ come ondansetron o granisetron.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'HPCT è controindicato nelle donne in gravidanza; pertanto Busulfano Mylan è controindicato in gravidanza.

Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (mortalità embriofetale e malformazioni) (vedere paragrafo 5.3).

Non ci sono o sono in numero limitato i dati relativi all'uso di Busulfano o DMA in donne in gravidanza non esistono.

Con Busulfano a basse dosi per via orale è stato riportato qualche caso di anomalie congenite, non necessariamente imputabile al principio attivo, e l'esposizione nel terzo trimestre di gravidanza può essere associata ad una compromissione della crescita intrauterina.

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono adottare efficaci misure contraccettive durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Non pertinente

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Busulfano Mylan in associazione con ciclofosfamide o melfalan

Negli adulti

Le informazioni sugli eventi avversi derivano da due studi clinici (n = 103) con Busulfano Mylan. Gravi segni di tossicità a livello del sistema ematologico, epatico e respiratorio sono considerati come conseguenze attese del regime di condizionamento e della procedura di trapianto. Essi includono infezione e Malattia da trapianto contro l'ospite (Graft versus host disease, GVHD) che, sebbene non correlate direttamente, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità, specialmente nell'HPCT allogenico.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Mielosoppressione e immunosoppressione rappresentano gli effetti terapeutici desiderati del regime di condizionamento. Pertanto tutti i pazienti hanno presentato una grave citopenia: leucopenia nel 96% dei pazienti, trombocitopenia nel 94% e anemia nell'88%. Il tempo medio alla neutropenia è stato di 4 giorni per i pazienti sottoposti sia a trapianto autologo che allogenico. La durata media della neutropenia è stata rispettivamente di 6 e di 9 giorni per i pazienti sottoposti a trapianto autologo ed 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 con 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 seria in 3 pazienti. La GVHD cronica è stata segnalata se presentava caratteristiche di serietà o rappresentava 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 ed è stata classificata come lieve/moderata nell'84% ed elevata nel 3% dei pazienti. Il 47% dei pazienti ha riferito brividi, di intensità lieve/moderata nel 46% e grave nell'1%.

Patologie epatobiliari

Il 15% degli effetti indesiderati gravi hanno riguardato la tossicità epatica. La sindrome veno-occlusiva epatica (HVOD) è una potenziale complicanza riconosciuta della terapia di condizionamento post-trapianto. Sei su 103 pazienti (6%) hanno presentato HVOD. Questo evento si è manifestato 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. Sono stati 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 HVOD.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Negli studi con Busulfano Mylan un paziente ha presentato sindrome da stress respiratorio acuto con conseguente insufficienza respiratoria associata a fibrosi polmonare interstiziale che è risultata fatale.

Popolazione pediatrica

Le informazioni sugli eventi avversi 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 della procedura 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 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 epatobiliari:

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

Busulfano Mylan in associazione con fludarabina (FB)

Negli adulti

Il profilo di sicurezza di Busulfano Mylan in associazione con fludarabina (FB) è stato esaminato mediante un'analisi degli eventi avversi riportati nei dati pubblicati derivanti da studi clinici in regime di condizionamento ad intensità ridotta (RIC). In questi studi, un totale di 1.574 pazienti aveva ricevuto FB come regime 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 come effetti indesiderati.

Infezioni e infestazioni

Il verificarsi di episodi infettivi o la 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 del 59,1% e la più alta frequenza di stomatite è stata dell'11%.

Patologie renali e urinarie

È stato suggerito che regimi di condizionamento contenenti fludarabina fossero associati ad una maggiore incidenza di infezioni opportunistiche dopo il trapianto, a causa dell'effetto immunosoppressivo della fludarabina. 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 in un intervallo di frequenza compreso tra il 16% e il 18,1%.

Patologie epatobiliari

VOD è stata riportata con una frequenza compresa 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 una revisione dei dati pubblicati da studi clinici. Tale parametro ha considerato i casi di decesso che potevano essere riconducibili ad effetti indesiderati secondari successivi a HPCT e non correlati alla recidiva/progressione delle neoplasie ematologiche sottostanti.

Le cause più frequentemente di TRM/NRM riportate erano infezione/sepsi, GVHD, patologie polmonari e insufficienza d'organo.

Tablette riassuntive delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati provenienti dal monitoraggio post-commercializzazione sono stati inseriti nelle tabelle con frequenza "non nota".

Busulfano Mylan in associazione con ciclofosfamide o melfalan

Le reazioni avverse riportate in adulti e in pazienti pediatriche 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, gli eventi avversi sono riportati 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 Ipocalcemia Ipotassiemia Ipomagnesiemia Iposfosfatemia	Iponatriemia		
Disturbi psichiatrici	Ansia Depressione Insonnia	Confusione	Delirio Nervosismo Allucinazioni Agitazione	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiri		Crisi epilettiche Encefalopatia Emorragia cerebrale	
Patologie dell'occhio				Cataratta Assottigliamento corneale Disturbi del cristallino***
Patologie cardiache	Tachicardia	Aritmia Fibrillazione atriale Cardiomegalia Versamento pericardico Pericardite	Extrasistoli ventricolari Bradycardia	
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 Versamento pleurico	Ipossia	Malattia polmonare interstiziale**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Stomatite Diarrea Dolore addominale Nausea Vomito Dispepsia Ascite Stipsi Fastidio 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 Alterazione 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**
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 della 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-commercializzazione con Busulfano per via endovenosa

*** riportata nell'esperienza post-commercializzazione con Busulfano per via orale

Busulfano Mylan 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, indipendentemente dallo schema di somministrazione di Busulfano e gli ndpoint. 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 del EBV Infezione batterica	Infezione fungina invasiva Infezione polmonare	Ascesso cerebrale Cellulite Sepsì
Patologie del sistema emolinfopoietico			Neutropenia febbrile
Disturbi del metabolismo e della nutrizione disorders	Ipoalbuminemia Disordine elettrolitico Iperglicemia		Anoressia
Disturbi psichiatrici			Agitazione Stato confusionale Allucinazioni
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 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		Rash	
Patologie renale e urinarie	Cistite emorragica**	Disturbi renali	Oliguria

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Mucosite		Astenia Edema Dolore
Esami diagnostici	Aumento delle transaminasi Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina	Aumento della creatinina	Aumento della lattato deidrogenasi ematica Aumento dell'acido urico ematico, Aumento dell'urea ematica, Aumento della GGT Aumento di peso

* riportati nell'esperienza post-commercializzazione

** 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 tramite il sistema nazionale di segnalazione al seguente indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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.

Non sono noti antidoti per Busulfano Mylan, se non il trapianto di cellule emopoietiche progenitrici. In mancanza di trapianto di cellule emopoietiche progenitrici, la dose raccomandata di Busulfano Mylan rappresenterebbe un sovradosaggio di Busulfano. Deve essere monitorato attentamente lo stato ematologico 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. Poiché 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 Busulfano Mylan può aumentare anche 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. PROPRIETA' 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 suo effetto citotossico.

Efficacia e sicurezza clinica

Busulfano Mylan in associazione con ciclofosfamide

Negli adulti

La documentazione sulla sicurezza e sull'efficacia di Busulfano Mylan 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 entrambi gli studi tutti i pazienti hanno ricevuto un regime terapeutico di 16/16 dosi di Busulfano Mylan. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse correlate a Busulfano Mylan.

Tutti i pazienti hanno presentato una profonda mielosoppressione. Il tempo alla conta assoluta dei neutrofili (ANC) maggiore di $0,5 \times 10^9/l$ 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 ricaduta a più di 100 giorni dopo il trapianto sono risultate rispettivamente del 13% (8/61) e del 10% (6/61) nei pazienti con allotrapianto. Durante lo stesso periodo non si è verificato alcun decesso nei pazienti sottoposti a trapianto autologo.

Popolazione pediatrica

La documentazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di Busulfano Mylan in associazione 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 101 G0.

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 $0,5 \times 10^9/l$ 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 ha mostrato un completo chimerismo. Non è stato registrato alcun decesso ascrivibile al regime nei primi 100 giorni post-trapianto e fino ad un anno dopo il trapianto.

Busulfano Mylan in associazione con fludarabina (FB)

Negli adulti

La documentazione sulla sicurezza e l'efficacia di Busulfano Mylan 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 linfoidei, 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 fludarabina immediatamente seguita da una singola dose giornaliera di Busulfano alla dose di 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 con 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 al giorno +30 nel 90-100 % dei pazienti. Gli esiti 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 diverse neoplasie ematologiche e che sono stati sottoposti a HPCT allogenico con un regime di condizionamento ad intensità ridotta con FB (Busulfano Mylan 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 pari al 98,8% (IC 95%, 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 del 61,9% (IC 95%, 51,1-72,7%). A 2 anni, l'incidenza cumulativa di mortalità senza recidiva era pari a 11,3% (IC 95%, 5,5-19,3%), e quella della recidiva o progressione da HPCT allogenico era del 43,8% (IC 95%, 31,1-55,7%). La stima Kaplan-Meier della Sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS) a 2 anni era del 49,9% (IC 95%, 32,6-72,7%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Farmacocinetica negli adulti

Assorbimento

La farmacocinetica di Busulfano Mylan per via endovenosa è stata studiata in 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 sono state poste a confronto 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 0,8 mg/kg.

Un'analisi farmacocinetica della popolazione, effettuata su 102 pazienti, ha dimostrato una bassa variabilità inter-pazienti (CV=21%) ed intra-pazienti (CV=12%) rispetto all'esposizione al farmaco.

Distribuzione

Il volume terminale di distribuzione V_z variava tra 0,62 e 0,85 l/kg.

Busulfano ha raggiunto concentrazioni nel liquido cerebrospinale sovrapponibili a quelle rilevate nel plasma, sebbene tali concentrazioni siano probabilmente insufficienti per un'attività antineoplastica.

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

Biotrasformazione

Il Busulfano viene metabolizzato principalmente tramite coniugazione con il glutatione (spontanea e mediata dalla glutatione-S-transferasi). Il glutatione coniugato è poi ulteriormente metabolizzato dal fegato mediante ossidazione. Si ritiene che nessuno dei metaboliti contribuisca significativamente all'efficacia o alla tossicità.

Eliminazione

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

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

Linearità

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

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

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche:

La letteratura su Busulfano suggerisce una finestra terapeutica per l'AUC compresa tra 900 e 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ per somministrazione (equivalente ad un'esposizione giornaliera compresa tra 3.600 e 6.000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Durante i test clinici con Busulfano per via endovenosa somministrato alla dose di 0,80 mg/kg quattro volte al giorno, il 90% delle AUC dei pazienti era al di sotto del limite superiore dell'AUC (1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$) e almeno l'80% rientrava nell'intervallo della finestra terapeutica mirata (900 – 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Un simile livello di concentrazione mirata viene raggiunto nell'intervallo dell'esposizione giornaliera di 3.600 – 6.000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ in seguito alla somministrazione di Busulfano per via endovenosa alla dose di 3,2 mg/kg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità epatica o renale

Non sono stati valutati gli effetti delle disfunzioni renali sulla disponibilità di Busulfano per via endovenosa. Non sono stati valutati gli effetti delle disfunzioni epatiche sulla disponibilità di Busulfano per via endovenosa.

Ciò nonostante, il rischio di tossicità epatica potrebbe risultare aumentato in questa popolazione.

Dall'analisi dei dati disponibili su Busulfano per via endovenosa in pazienti di età superiore a 60 anni non si è evidenziato alcun effetto correlato all'età sulla clearance di Busulfano.

Popolazione pediatrica

Si è osservata una variazione continua della clearance in un intervallo compreso tra 2,49 e 3,92 ml/minuto/kg in bambini da meno di 6 mesi fino a 17 anni di età. L'emivita terminale variava da 2,26 a 2,52 ore.

Le variabilità inter- ed intra-pazienti in termini di esposizione plasmatica erano inferiori rispettivamente 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), caratteristiche biologiche e tipo di patologia (maligna e non maligna), così da essere rappresentativa dell'elevata eterogeneità dei bambini che devono essere sottoposti a HPCT. Questo studio ha dimostrato che il peso corporeo rappresentava 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 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Tuttavia, in bambini con peso corporeo < 9 kg è stata osservata una maggiore variabilità che ha ridotto al 60% i bambini che hanno raggiunto la finestra terapeutica (900-1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Per il restante 40% dei bambini con peso < 9 kg al di fuori del target, l'AUC era egualmente distribuita al di sotto o al di sopra dei limiti definiti; cioè 20% < 900 e 20% > 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$, dopo la somministrazione di 1mg/kg. A questo proposito, per i bambini con peso corporeo < 9 kg, un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di Busulfano (monitoraggio terapeutico del farmaco) per l'aggiustamento della dose può migliorare la prestazione e il rendimento atteso di Busulfano, soprattutto nei bambini molto piccoli e nei neonati.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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 è apparsa correlata ad una sovraesposizione. Si è osservata una relazione farmacocinetica/farmacodinamica fra stomatiti e AUC in pazienti sottoposti a trapianto autologo e fra

aumento della bilirubina e AUC in un'analisi combinata dei pazienti sottoposti a trapianto autologo ed allogenico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Busulfano è mutageno e clastogeno. 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 cancerogene sulla base del loro meccanismo d'azione. Alla luce dei dati sull'uomo, Busulfano è stato classificato dall'IARC come un agente cancerogeno per l'uomo. La WHO ha concluso che esiste una relazione causale tra esposizione a Busulfano e il cancro. I dati disponibili sugli animali supportano il potenziale cancerogeno di Busulfano. La somministrazione endovenosa di Busulfano nel topo ha aumentato significativamente le incidenze di tumori timici e ovarici.

Busulfano è teratogeno nel ratto, nel topo e nel coniglio. Malformazioni ed anomalie includono alterazioni significative del sistema muscoloscheletrico, l'incremento di peso corporeo e delle dimensioni. Nelle femmine gravide di ratto Busulfano ha indotto sterilità nella prole maschile e femminile a causa della 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, dapprima rilevabili come aumenti dei parametri enzimatici clinici, seguiti poi da alterazioni istopatologiche negli epatociti. Dosi più elevate possono produrre necrosi epatica e danni epatici possono evidenziarsi dopo una singola esposizione ad alte dosi.

DMA è teratogeno nel ratto. Dosi di 400 mg/kg/die di DMA somministrate durante il periodo dell'organogenesi hanno causato significative anomalie nello sviluppo. Le malformazioni includono serie anomalie a livello del cuore e/o dei vasi maggiori: tronco arterioso comune o assenza di dotto arterioso, 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. Nel ratto, una dose giornaliera di 450 mg/kg di DMA somministrata per nove giorni ha causato una spermatogenesi inattiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilacetamide
Macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non utilizzare siringhe in policarbonato con Busulfano Mylan

6.3 Periodo di validità

Flaconcini: 24 mesi

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 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- 12 ore dopo diluizione, se conservata a $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ seguita da 3 ore di conservazione a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (incluso il tempo dell'infusione).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbiologica. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Non congelare la soluzione diluita.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale 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 in gomma clorobutilica laminato con Flurotec, coperto da un cappuccio sigillante in alluminio con linguetta a strappo.

Scatola contenente 1 o 8 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione di Busulfano Mylan

Si devono adottare le procedure per la corretta manipolazione e il corretto smaltimento dei medicinali antitumorali.

Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, preferibilmente una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale.

Come per altri prodotti citotossici, deve essere usata cautela nel maneggiare e preparare la soluzione di Busulfano Mylan:

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

Calcolo della quantità di Busulfano Mylan da diluire e del diluente

Busulfano Mylan 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 Busulfano Mylan al fine di assicurare che la concentrazione finale di Busulfano sia pari a circa 0,5 mg/ml. A titolo esemplificativo:

La quantità di Busulfano Mylan e di diluente da somministrare andrebbe così calcolata:
per un paziente di Y kg di peso corporeo:

- Quantità di Busulfano Mylan:

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

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

- Quantità del diluente:

(A ml Busulfano Mylan) x (10) = B ml di diluente.

Per preparare la soluzione finale per l'infusione, aggiungere (A) ml di Busulfano Mylan 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 infusione

- Busulfano Mylan deve essere preparato da personale sanitario qualificato utilizzando procedure di trasferimento in condizioni di sterilità. Utilizzando una siringa, non di policarbonato, con ago:
 - rimuovere dal flaconcino il volume calcolato di Busulfano Mylan.
 - immettere il contenuto della siringa in una sacca per endovena (o in una siringa) che contenga già la quantità calcolata del diluente selezionato. Aggiungere sempre Busulfano Mylan al diluente e non il diluente a Busulfano Mylan. Non mettere Busulfano Mylan 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 accuratamente, agitando parecchie volte.

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

Una volta diluito, Busulfano Mylan appare come 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 poiché l'infusione rapida di Busulfano Mylan non è stata testata e non è raccomandata.

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

Piccoli volumi possono essere somministrati con siringhe elettriche nell'arco di 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 medicinale prima dell'inizio dell'effettiva infusione di Busulfano Mylan e poi lavare con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.

Busulfano Mylan non deve essere infuso in concomitanza con un'altra soluzione endovenosa.

Non utilizzare siringhe di policarbonato con Busulfano Mylan.

Farmaco solo monouso. Deve essere utilizzata solo una soluzione che appare limpida, priva di particelle.

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

Mylan SpA, Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

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

043652015 - " 6MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ML

043652027 - " 6MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE " 8 FLACONCINI IN VETRO DA 10 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco