

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUSLERA 60mg/ 10ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir ml konsantre çözelti 6 mg busulfan içerir (10 ml'de 60 mg).

Seyreltme sonrasında: 1 ml çözelti 0.5 mg busulfan içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti (steril konsantre çözelti).

Şeffaf, renksiz, steril ve partikül içermeyen çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BUSLERA erişkin hastalarda siklofosfamid, pediatrik hastalarda siklofosfamid veya melfalan ile kombine olarak, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi hazırlık rejimi olarak kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

BUSLERA uygulaması, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi hazırlık rejimi konusunda uzman bir hekimin gözetimi altında yapılmalıdır.

BUSLERA, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesinde uygulanır.

##### Erişkinlerde:

Önerilen dozaj ve uygulama şeması aşağıdaki gibidir:

- Vücut ağırlığının kilogramı için 0.8 mg (0.8 mg/kg) busulfan, üst üste 4 gün süreyle her 6 saatte bir iki saatlik infüzyonlar şeklinde, toplam 16 doz olacak şekilde uygulanır.
- Ardından, 60 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid, 16. BUSLERA dozundan en az 24 saat sonra başlayarak, iki gün süreyle uygulanır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Pediyatrik hastalarda (0 - 17 yaş)

Önerilen BUSLERA dozu aşağıdaki gibidir:

| Güncel vücut ağırlığı (kg) | BUSLERA dozu (mg/kg) |
|----------------------------|----------------------|
| < 9                        | 1.0                  |
| 9 - < 16                   | 1.2                  |
| 16 - 23                    | 1.1                  |
| > 23 - 34                  | 0.95                 |
| > 34                       | 0.8                  |

Ardından, 16. BUSLERA dozundan en az 24 saat sonra başlayarak (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri):

- Vücut ağırlığının her kilogramı için 50 mg (50 mg/kg) dozunda 4 kür siklofosfamid (BuCy4) veya
- Bir kez 140 mg/m<sup>2</sup> melfalan (BuMel) uygulanır.

BUSLERA, hematopoetik projenitör hücre nakli öncesinde, siklofosfamid veya melfalandan önce, üst üste 4 gün süreyle her 6 saatte bir iki saatlik infüzyonlar şeklinde, toplam 16 doz olacak şekilde uygulanır.

#### Uygulama şekli:

BUSLERA kullanılmadan önce seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler). Seyreltme sonrasında ulaşılması gereken nihai busulfan konsantrasyonu yaklaşık 0.5 mg/ml'dir. BUSLERA, santral venöz kateterden intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

BUSLERA, hızlı intravenöz, *bolus* veya periferik enjeksiyon yoluyla verilmemelidir.

Yüksek busulfan dozlarıyla bildirilen konvülsiyonları önlemek için, bütün hastalara antikonvülzan ilaçlarla premedikasyon uygulanmalıdır. Antikonvülzan uygulaması, BUSLERA tedavisinden 12 saat önce başlatılmalı ve son BUSLERA dozundan 24 saat sonrasına kadar sürdürülmelidir.

Erişkinlerde, çalışmalara dahil edilen bütün hastalara fenitoin uygulanmıştır. Diğer antikonvülzanlarla (örn. benzodiyazepinler) klinik deneyim bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Çocuklarda, çalışmalara dahil edilen hastalara fenitoin veya benzodiyazepinler uygulanmıştır.

Antiemetiklere BUSLERA'nın ilk dozundan önce başlanmalı ve yerel uygulamaya göre belirlenmiş bir şema uyarınca, BUSLERA kullanımı boyunca uygulamaya devam edilmelidir.

#### Obez hastalar

##### Erişkinlerde:

Obez hastalarda BUSLERA dozunun uyarlanmış ideal vücut ağırlığına dayalı olarak verilmesi gerekir.

İdeal vücut ağırlığı (İVA) şu şekilde hesaplanır:

Erkeklerde İVA (kg) =  $50 + 0.91 \times (\text{cm olarak boy} - 152)$ ;

Kadınlarda İVA (kg) =  $45 + 0.91 \times (\text{cm olarak boy} - 152)$ .

Uyarlanmış ideal vücut ağırlığı (UİVA) ise, aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$UİVA = İVA + 0.25 \times (\text{güncel vücut ağırlık} - İVA)$ .

#### Pediyatrik hastalarda:

Bu tıbbi ürünün, daha fazla veri elde edilinceye kadar, Vücut Kütle İndeksi (Body Mass Index-BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$  olan obez çocuklarda ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır, ancak busulfan orta düzeyde idrarla atıldığından, bu hastalarda dozun değiştirilmesi önerilmez. Bununla beraber, dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda busulfan çalışması yapılmamıştır. Özellikle ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### **Geriatrik popülasyon:**

50 yaşın üzerindeki hastalar (n=23), doz ayarlamasına gerek olmaksızın busulfan ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bununla beraber busulfanın 60 yaş üzerindeki hastalarda güvenli kullanımı konusunda kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda, erişkinlerle (< 50 yaş) aynı doz kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda
- Gebelik
- Laktasyon

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### *Hematolojik:*

Önerilen doz ve tedavi şemasına göre uygulanan BUSLERA, bütün hastalarda yoğun kemik iliği depresyonuna yol açar. Buna bağlı olarak ağır granülositopeni, trombositopeni, anemi veya bunların herhangi bir kombinasyonu gelişebilir. Bu nedenle, tedavi süresince, lökosit alt grup dağılımı da dahil olmak üzere tam kan sayımı ve trombosit sayımları sıkça tekrarlanmalı ve iyileşme tamamlanıncaya kadar gözlenmelidir. Nötropeni dönemi enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü amacıyla, antienfektif ilaçların (bakteriyel, fungal, viral) profilaktik veya ampirik kullanımı düşünülmelidir. Tıbbi gerek duyulduğunda, trombosit ve eritrosit desteğinin yanı sıra, granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF) gibi büyüme faktörleri de uygulanmalıdır.

Erişkinlerde, otolog ve allogenik kemik iliği nakli sonrasında ortalama 4 gün içinde, hastaların %100'ünde mutlak nötrofil sayısı  $0.5 \times 10^9/l$ 'nin altına düşmüş ve (sırasıyla) ortalama 10. ve 13. günde düzelmiştir (ortalama nötropeni dönemi süresi sırasıyla 6 ve 9

gündür). Hastaların % 98'inde, nakil sonrası ortalama 5. - 6. günlerde, trombositopeni ( $<25 \times 10^9/l$  veya trombosit transfüzyonu gerektiren) ortaya çıkmıştır. Anemi (hemoglobin  $< 8.0$  g/dl) hastaların % 69'unda görülmüştür.

Pediyatrik hastalarda, otolog ve allogenik kemik iliği nakli sonrasında ortalama 3 gün içinde, hastaların %100'ünde mutlak nötrofil sayısı  $0.5 \times 10^9/l$ 'nin altına düşmüş ve (sırasıyla) ortalama 5 ve 18.5 gün sürmüştür. Çocuklarda trombositopeni ( $<25 \times 10^9/l$  veya trombosit transfüzyonu gerektiren) hastaların %100'ünde ortaya çıkmıştır. Anemi (hemoglobin  $< 8.0$  g/dl) hastaların %100'ünde görülmüştür.

Fankoni anemisi hücreleri, çapraz ajanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösterirler. Fankoni anemili çocuklarda, busulfanın hemopoetik kök hücre nakli öncesi hazırlık rejiminin bir bileşeni olarak kullanılmasıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, bu tip hastalarda BUSLERA dikkatli kullanılmalıdır.

#### *Hepatik:*

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda busulfan çalışması yapılmamıştır. Busulfan esas olarak karaciğerden metabolize olduğundan, daha önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğu bilinen hastalarda ve özellikle de ağır karaciğer bozukluğu olanlarda BUSLERA kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Bu hastaların tedavisi sırasında, hepatotoksisitenin erken belirlenebilmesi için, nakli takip eden 28 gün süresince serum transaminaz, alkalin fosfataz ve bilirübin değerlerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Hepatik venooklüzif hastalık, BUSLERA tedavisi sırasında ortaya çıkabilen önemli bir komplikasyondur. Daha önce radyasyon tedavisi uygulanan, üç siklusa eşit veya daha fazla kemoterapi almış olan veya daha önce projenitör hücre nakli geçirmiş hastalarda risk daha yüksek olabilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Busulfan metabolizmasını azaltma olasılığı nedeniyle, BUSLERA ile birlikte veya BUSLERA tedavisinden önceki 72 saat içinde parasetamol kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

#### *Kardiyak:*

Klinik çalışmalarda gösterildiği üzere, tedavi edilen hastaların hiçbirinde busulfana bağlı olarak kalp tamponadı veya diğer özel kardiyak toksisiteler gözlemlenmemiştir.

Bununla beraber, BUSLERA kullanan hastalarda kardiyak fonksiyonlar düzenli olarak takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

#### *Pulmoner:*

Busulfan çalışmalarında, kesin etyoloji belirlenmemişse de, bir hastada interstisyel akciğer fibrozisine bağlı akut solunum sıkıntısı ve bunu izleyen fatal seyirli solunum yetmezliği bildirilmiştir. Buna ek olarak, busulfan diğer sitotoksik ajanların etkilerine eklenebilen pulmoner toksisiteye neden olabilir. Bu nedenle, daha önce mediastinal veya pulmoner radyasyon hikayesi olan hastalarda, akciğerle ilgili bu uyarılar dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

#### *Renal:*

BUSLERA tedavisi sırasında böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

#### *Nörolojik:*

Yüksek dozda busulfan tedavisiyle nöbetler bildirilmiştir. Nöbet hikayesi olan hastalara

önerilen dozlarda BUSLERA uygulaması, özel dikkat gerektirir. Hastalar yeterli antikonvülzan profilaksisi almalıdır. Erişkinlerde, busulfanla yalnızca fenitoin kullanımı ile ilgili veri bulunmaktadır. Diğer antikonvülzanlarla (örn. benzodiyazepinler) mevcut veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, fenitoin dışındaki antikonvülzan ajanların busulfanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Pediyatrik hastalarda, busulfan ile ilgili veriler fenitoin veya benzodiyazepinlerle elde edilmiştir.

#### *Karsinojenite, Mutajenite:*

İkincil bir malignite açısından risk artışı hastaya açıklanmalıdır. Busulfan, insanlardan elde edilen veriler bazında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, busulfana maruz kalma ve kanser arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Busulfanla tedavi edilen lösemi hastalarında pek çok farklı sitolojik anormallik ortaya çıkmış ve bunlardan bir kısmından karsinomlar gelişmiştir. Busulfan lökomojenik bir ilaç olarak kabul edilir.

#### *Üreme yeteneği:*

Busulfan fertilitiyi bozabilir. Bu nedenle, BUSLERA ile tedavi edilen erkeklerin tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 6 ay süreyle baba olmamaları; ayrıca, BUSLERA ile tedavinin geri dönüşümsüz kısırlığa neden olabilmesi nedeniyle, tedavi öncesinde spermin dondurularak saklanması ile ilgili danışmanlık almaları önerilir. Menopoz öncesi kadınlarda, sıklıkla menopoz semptomlarının eşlik ettiği over supresyonu ve amenore oluşmaktadır. Ergenlik öncesi bir kız çocuğunda, busulfan tedavisine bağlı yumurtalık yetmezliği nedeniyle ergenliğin başlaması engellenmiştir. Erkek hastalarda empotans, kısırlık, sperm sayısında azalma ve testiküler atrofi bildirilmiştir. İlacın bileşiminde yer alan çözücü madde DMA da (dimetilasetamid) fertilitiyi bozabilir. DMA, erkek ve dişi kemirgenlerde üremeyi azaltmıştır (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon ve 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İntravenöz busulfan ve itraconazol arasındaki ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için özel bir klinik çalışma yapılmamıştır. Yayımlanan çalışmalarda, yüksek dozda busulfan alan erişkin hastalara uygulanan itraconazol, busulfanın klirensini azaltmıştır. Hastalar, intravenöz busulfanla birlikte antifungal profilaksi amacıyla itraconazol uygulanması halinde, busulfan toksisitesinin belirtileri açısından izlenmelidir.

Erişkinlerde yapılan yayımlanmış çalışmalarda, ketobemidonun (analjezik) plazma busulfan değerlerini yükseltebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu iki ilaç birlikte uygulandığında özel dikkat gösterilmelidir.

Erişkinlerde BuCy2 rejimi ile ilgili olarak, son oral busulfan uygulaması ve ilk siklofosamid uygulaması arasındaki zaman aralığının, toksisite gelişimini etkilediği bildirilmiştir. Son oral busulfan dozu ile ilk siklofosamid dozu arasındaki zaman aralığı 24 saatten fazla olduğunda, hastalarda hepatik venooklüzif hastalık ve tedavi rejimiyle ilişkili diğer toksisitelerin insidansının azaldığı gözlenmiştir.

Pediyatrik hastalarda, BuMel rejimi ile ilgili olarak, son oral busulfan dozu ile melfalan uygulaması arasındaki zaman aralığının 24 saatten az olması halinde toksisite geliştiği bildirilmiştir.

Parasetamolün kan ve dokularda glutatyon düzeylerini azalttığı ve buna bağlı olarak, kombine kullanım halinde busulfan klirensini azaltabileceği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İntravenöz busulfanla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, nöbet profilaksisi amacıyla bütün hastalara fenitoin veya benzodiyazepiler uygulanmıştır. Yüksek dozda busulfan alan hastalara fenitoinin eşzamanlı sistemik uygulamasının, glutatyon-S-transferazın indüksiyonuna bağlı olarak busulfan klirensini arttırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, intravenöz verilerde bu etkinin görüldüğüne dair bir kanıt bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yüksek doz busulfan uygulaması sırasında nöbetlerin önlenmesi amacıyla, diazepam, klonazepam veya lorazepam gibi benzodiazepinlerin uygulanmasına bağlı ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Busulfanın, antifungal bir ajan olan flukonazol veya ondansetron ve granisetron gibi 5 HT<sub>3</sub> antiemetiklerle birlikte uygulanmasına bağlı ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

BUSLERA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar BUSLERA tedavisi sırasında ve tedavinin ardından 6 ay süreyle etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### Gebelik dönemi

Busulfan prelinik çalışmalarda embriyofetal letaliteye ve malformasyonlara neden olmuştur (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri). Ne busulfan, ne de DMA'nın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Düşük dozda oral busulfan ile az sayıda konjenital anormallik bildirilmişse de, bunlar kesin olarak etkin maddeyle ilişkilendirilmemiştir ve üçüncü trimesterde ilaca maruz kalınması, intraüterin gelişme üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

##### Laktasyon dönemi

Busulfanın ve DMA'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında busulfanın tümörojenisite potansiyeli gösterildiğinden, tedavi başladığında emzirmeye son verilmelidir.

##### Üreme yeteneği / Fertilite

Busulfan ve DMA erkeklerde ve kadınlarda üreme yeteneğini bozabilir. Bu nedenle erkeklerin tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 6 ay süreyle baba olmamaları ve ayrıca, tedavinin geri dönüşümsüz kısırlığa neden olabilmesi nedeniyle, tedavi öncesinde spermin dondurularak saklanması ile ilgili danışmanlık almaları önerilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### *Erişkinlerde*

Busulfanın advers etkileriyle ilgili bilgiler, iki klinik çalışmadan (n=103) elde edilmiştir. Hematolojik, hepatik ve solunum sistemi ile ilgili ciddi toksik etkiler, hazırlık rejiminin ve nakil prosesinin beklenen sonuçları olarak kabul edilmiştir. Bunlara dahil olan enfeksiyon ve graft-versus-host hastalığı (GVHD), doğrudan ilişkili olmasa da, özellikle allojenik kemik iliği naklinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmuştur.

##### *Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:*

Kemik iliği depresyonu ve immünoşüpresyon, hazırlık rejiminin istenen terapötik etkileridir. Bu nedenle bütün hastalarda ağır sitopeni (%96 lökopeni, %94 trombositopeni ve %88 anemi) ortaya çıkmıştır. Otolog ve allojenik hastalarda nötropeninin ortaya çıkması için geçen süre ortalama 4 gün olmuştur. Nötropeninin ortalama süresi, otolog ve allojenik hastalarda sırasıyla, 6 gün ve 9 gün olmuştur.

##### *İmmün sistem hastalıkları:*

Akut graft-versus-host hastalığı insidansı (a-GVHD) verileri, OMC-BUS-4 Çalışması'nda (allojenik) (n=61) toplanmıştır. Toplam 11 hastada (% 18) a-GVHD gözlenmiştir. Evre I-II a-GVHD insidansı %13 (8/61), Evre III-IV insidansı %5'tir (3/61). Akut GVHD 3 hastada ciddi olarak derecelendirilmiştir. Kronik GVHD (c- GVHD), ciddi ise veya ölüme neden olmuşsa belirtilmiş, 3 hastada ölüm nedeni olarak bildirilmiştir.

##### *Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:*

Hastaların %39'unda (40/103) bir veya birden fazla enfeksiyon atağı bildirilmiş, bunların %83'ü (33/44) hafif veya orta şiddette olarak derecelendirilmiştir. Pnömoni %1 (1/103) oranında fatal seyretmiş, hastaların %3'ünde yaşamı tehdit etmiştir. Diğer enfeksiyonlar hastaların %3'ünde ciddi olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %87'sinde ateş bildirilmiş, bunların %84'ü hafif/orta derecede, %3'ü ciddi olarak derecelendirilmiştir. Hastaların %47'sinde titreme bildirilmiş, bunların %46'sı hafif/orta derecede, %1'i ciddi olarak derecelendirilmiştir.

##### *Hepato-biliyer hastalıklar:*

Ciddi advers etkilerin %15'i karaciğer toksisitesi ile ilgilidir. Hepatik venooklüzif hastalık (HVOD), hazırlık tedavisinin nakil sonrası potansiyel bir komplikasyonu olarak kabul edilir. 103 hastadan 6'sında (%6) HVOD ortaya çıkmıştır. HVOD, allojenik hastaların %8.2'sinde (5/61) (2 hastada fatal seyirli) ve otolog hastaların %2.5'inde (1/42) gözlenmiştir. Yüksek bilirübin (n=3) ve yüksek AST (n=1) düzeyleri de gözlenmiştir. Bu dört hastadan ciddi serum hepatotoksisitesi görülen ikisi, HVOD tanısı konan hastalardır.

##### *Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar:*

Busulfan çalışmalarında, bir hastada interstisyel akciğer fibrozisine bağlı akut solunum sıkıntısı ve bunu izleyen fatal seyirli solunum yetmezliği bildirilmiştir.

##### *Göz hastalıkları:*

Diğer yan etkilere ilave olarak literatürde, oral busulfanla gözde kornea ve lens değişiklikleri bildirilmiştir.

##### *Pediyatrik hastalarda*

Advers etkiler, pediyatrik hastalarda yürütülen çalışmadan (n=55) elde edilmiştir. Hematolojik, hepatik ve solunum sistemi ile ilgili ciddi toksik etkiler, hazırlık rejiminin ve nakil prosesinin beklenen sonuçları olarak kabul edilmiştir.

#### *İmmün sistem hastalıkları:*

Akut graft-versus-host hastalığı insidansı (a-GVHD) verileri, allojenik hastalardan (n=28) toplanmıştır. Toplam 14 hastada (%50) a-GVHD gözlenmiştir. Evre I-II a-GVHD insidansı %46.4 (13/28), Evre III-IV insidansı %3.6'dır (1/28). Kronik GVHD yalnızca ölüme neden olmuşsa belirtilmiştir: Bir hasta kemik iliği naklinden 13 ay sonra ölmüştür.

#### *Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:*

Enfeksiyonlar (belgelendirilmiş ve belgelendirilmemiş febril nötropeni) hastaların %89'unda (49/55) gözlenmiştir. Hafif/orta şiddette ateş hastaların %76'sında bildirilmiştir.

#### *Hepato-biliyer hastalıklar:*

Evre 3 transaminaz yüksekliği hastaların %24'ünde bildirilmiştir.

Venooklüzif hastalık (VOD) otolog ve allojenik nakillerde sırasıyla %15 (4/27) ve %7 (2/28) oranında bildirilmiştir. Gözlenen VOD olguları fatal veya ciddi olmayıp, bütün hastalarda iyileşmeyle sonuçlanmıştır.

Erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda bildirilen ve izole bir olguyla sınırlı olmayan advers etkiler, aşağıda organ sınıflarına ve sıklıklarına göre listelenmiştir. Bu tablodaki sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ).

| Sistem organ sınıfı                  | Çok yaygın                                                                               | Yaygın                                                                            | Yaygın olmayan                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar      | Rinit<br>Farenjit                                                                        |                                                                                   |                                                     |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları  | Nötropeni<br>Trombositopeni<br>Febril nötropeni<br>Anemi<br>Pansitopeni                  |                                                                                   |                                                     |
| İmmün sistem hastalıkları            | Alerjik reaksiyon                                                                        |                                                                                   |                                                     |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Anoreksi<br>Hiperglisemi<br>Hipokalsemi<br>Hipokalemi<br>Hipomagnezemi<br>Hipo fosfatemi | Hiponatremi                                                                       |                                                     |
| Psikiyatrik hastalıklar              | Anksiyete<br>Depresyon<br>Uykusuzluk                                                     | Konfüzyon                                                                         | Deliryum<br>Sinirlilik<br>Halüsinasyon<br>Ajitasyon |
| Sinir sistemi hastalıkları           | Baş ağrısı<br>Baş dönmesi                                                                |                                                                                   | Nöbet<br>Ensefalopati<br>Beyin kanaması             |
| Kalp hastalıkları                    | Taşikardi                                                                                | Aritmi<br>Atriyal fibrilasyon<br>Kardiyomegali<br>Perikard efüzyonu<br>Perikardit | Ventriküler ekstrasistoller<br>Bradikardi           |

| Sistem organ sınıfı                                      | Çok yaygın                                                                                                                                             | Yaygın                                                                                              | Yaygın olmayan                                           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Damar hastalıkları                                       | Hipertansiyon<br>Hipotansiyon<br>Tromboz<br>Vazodilatasyon                                                                                             |                                                                                                     | Femoral arter trombozu<br>Kapiller leak (kaçak) sendromu |
| Solunumsal, torasik ve mediastinal hastalıklar           | Dispne<br>Burun kanaması<br>Öksürük<br>Hıçkırık                                                                                                        | Hiperventilasyon<br>Solunum yetmezliği<br>Alveoler kanama<br>Astma<br>Atelektazi<br>Plevral efüzyon | Hipoksi                                                  |
| Gastrointestinal hastalıklar                             | Stomatit<br>Diyare<br>Karın ağrısı<br>Bulantı<br>Kusma<br>Dispepsi<br>Assit<br>Kabızlık<br>Anüs rahatsızlığı                                           | Hematemez<br>İleus<br>Özofajit                                                                      | Gastrointestinal kanama                                  |
| Hepato-bilier hastalıklar                                | Hepatomegali<br>Sarılık                                                                                                                                |                                                                                                     |                                                          |
| Deri ve derialtı dokusu hastalıkları                     | Döküntü<br>Kaşıntı<br>Alopesi                                                                                                                          | Deride soyulma<br>Eritem<br>Pigmentasyon bozukluğu                                                  |                                                          |
| Kas-iskelet sistemi ve bağdokusu hastalıkları            | Kas ağrısı<br>Sırt ağrısı<br>Eklem ağrısı                                                                                                              |                                                                                                     |                                                          |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları                        | Dizüri<br>Oligüri                                                                                                                                      | Hematüri<br>Orta derecede böbrek yetersizliği                                                       |                                                          |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar | Asteni<br>Titreme<br>Ateş<br>Göğüs ağrısı<br>Ödem<br>Genel ödem<br>Ağrı<br>Enjeksiyon yerinde ağrı veya enflamasyon<br>Mukozit                         |                                                                                                     |                                                          |
| Araştırmalar                                             | Transaminazlarda artış<br>Bilirübinde artış<br>GGT'de artış<br>Alkalen fosfatazlarda artış<br>Kilo artışı<br>Anormal solunum sesi<br>Kreatininde artış | BUN artışı<br>Azalmış ejeksiyon fraksiyonu                                                          |                                                          |

## Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Başta gelen toksik etkisi, derin miyeloablasyon ve pansitopenidir; ancak merkezi sinir sistemi, karaciğer, akciğerler ve gastrointestinal sistem de etkilenebilir.

BUSLERA için hematopoetik projenitör hücre naklinden başka bilinen bir antidot yoktur. Hematopoetik projenitör hücre nakli olmadığında, önerilen BUSLERA dozajı, busulfan doz aşımı oluşturacaktır. Hematolojik durum yakından gözlenmeli ve tıbbi gerek görüldüğünde katı destekleyici tedbirler alınmalıdır. Busulfanın diyalizle plazmadan uzaklaştırılabileceğine dair iki rapor mevcuttur; dolayısıyla doz aşımı durumunda diyaliz göz önünde bulundurulmalıdır. Busulfan glutasyon ile konjuge olarak metabolize olduğundan, glutasyon uygulaması düşünülebilir.

BUSLERA doz aşımının DMA'ya maruz kalma düzeyini de artıracak göz önünde bulundurulmalıdır. DMA'nın insanlardaki en önemli toksik etkileri, hepatotoksisite ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkilerdir. MSS değişiklikleri daha ciddi yan etkilerden önce ortaya çıkar. Doz aşımı durumunda DMA'nın bilinen özel bir antidotu yoktur. Doz aşımı halinde, genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alkil sülfonatlar  
ATC kodu: L01AB01

Etki mekanizması:

Busulfan, bifonksiyonel alkilleyici bir ajan olup güçlü sitotoksik etkiye sahiptir. Sulu ortamda, metansülfonat gruplarının serbest kalması, DNA alkilleyici reaktif karbonyum iyonlarını oluşturur. Bu etkinin, ilacın sitotoksik etkisi açısından önemli bir biyolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir.

*Erişkinlerdeki klinik çalışmalar:*

Klasik allojenik ve/veya otolog hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi BuCy2 rejiminde siklofosfamidle kombine olarak uygulanan busulfanın güvenlik ve etkinliği ile ilgili veriler, iki klinik çalışmadan elde edilmiştir (OMC-BUS-4 ve OMC- BUS-3).

Çoğu ileri evrede hematolojik hastalığı olan hastalarda, iki prospektif, tek kollu, açık, kontrolsüz Faz II çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalıklar şunlardır: İlk remisyondan sonraki ilk veya ikinci rölapsında, ilk remisyonunda (yüksek riskli) veya indüksiyon yetersizliği olan akut lösemi; kronik veya ileri evrede kronik miyelojenik lösemi; primer refrakter veya dirençli tekrarlanmış Hodgkin hastalığı veya non-Hodgkin lenfoma ve miyelodisplastik sendrom.

Hastalara, önce toplam 16 doz olacak şekilde her 6 saatte bir 0.8 mg/kg busulfan infüzyonu, ardından iki gün süreyle günde bir kez 60 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid uygulanmıştır (BuCy2 rejimi).

Bu çalışmalarda birincil etkinlik parametreleri, miyeloablasyon, engraftment, relaps ve sağkalımdır.

Her iki çalışmada da, bütün hastalara 16/16 doz rejimi uygulanmıştır ve advers etkiler nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmamıştır.

Bütün hastalarda derin miyelosupresyon elde edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısının  $0.5 \times 10^9/l$ 'nin üzerine çıkmasına kadar geçen süre, allojenik hastalarda 13 gün (aralık 9-29 gün) (OMC-BUS 4), otolog hastalarda 10 gündür (aralık 8-19 gün) (OMC-BUS 3). Değerlendirilebilen bütün hastalara nakil yapılmıştır. Primer veya sekonder graft rejeksiyonu olmamıştır. Nakil sonrası 100 günü aşan dönemde, allojenik hastalardaki genel mortalite ve relapsız mortalite, sırasıyla (8/61) %13 ve (6/61) %10'dur. Aynı dönemde otolog hastalarda ölüm gözlenmemiştir.

#### *Pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalar:*

Klasik allojenik ve/veya otolog hematopoetik projenitör hücre nakli öncesi BuCy4 rejiminde siklofosfamidle veya BuMel rejiminde melfalanla kombine olarak uygulanan busulfanın güvenlik ve etkinliği ile ilgili veriler, F60002 IN 101 G0 klinik çalışmasından elde edilmiştir.

Hastalara 4.2. bölümde yer alan doz uygulanmıştır.

Bütün hastalarda derin miyelosupresyon elde edilmiştir. Mutlak nötrofil sayısının  $0.5 \times 10^9/l$ 'nin üzerine çıkmasına kadar geçen süre, allojenik hastalarda 21 gün (aralık 12-47 gün), otolog hastalarda 11 gündür (aralık 10-15 gün). Bütün çocuklara nakil yapılmıştır. Primer veya sekonder graft rejeksiyonu olmamıştır. Allojenik hastaların %93'ünde tam kimerizm gözlenmiştir. Nakil sonrası ilk 100 günde ve ardından nakil sonrası bir yıl içinde tedavi rejimine bağlı ölüm gözlenmemiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Busulfanın farmakokinetik özellikleri araştırılmıştır. Bu kısımda yer alan metabolizma ve eliminasyon ile ilgili bilgiler, oral busulfan uygulaması bazındadır.

#### *Erişkinlerdeki farmakokinetik*

Emilim:

İntravenöz busulfanın farmakokinetik özellikleri, 124 değerlendirilebilir hastada, dört gün süreyle toplam 16 doz 2 saatlik intravenöz infüzyon uygulaması sonrasında incelenmiştir. Busulfanın intravenöz uygulaması sonrasında, hemen ve tam doz elde edilmiştir. 1 mg/kg dozunda oral ve 0.8 mg/kg dozunda intravenöz busulfan uygulanan erişkin hastalarda benzer plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. 102 hastada gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetiği analizinde, hastalar arasında (CV=%21) ve aynı hastada (CV=%12) busulfana maruz kalma değişkenliğinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Dağılım:

Nihai dağılım hacmi  $V_z$  0.62 - 0.85 l/kg arasındadır. Beyin-omurilik sıvısındaki busulfan konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarına benzerdir ve bu konsantrasyonların antineoplastik aktivite için yetersiz olduğu düşünülmektedir. Plazma proteinlerine geri-dönüşümlü bağlanma oranı yaklaşık %7, başta albümine olmak üzere, geri-dönüşümsüz

bağlanma oranı ise yaklaşık %32 olarak bulunmuştur.

**Biyotransformasyon:**

Busulfan esas olarak glutatyonla konjuge olarak metabolize olur (kendiliğinden ve glutatyon-S-transferaz enzimi aracılığıyla). Glutatyon konjugatı daha sonra karaciğerde daha ileri bir oksidatif metabolizasyona uğrar. Etkinliğine veya toksisitesine katkıda bulunan, bilinen hiçbir metaboliti yoktur.

**Eliminasyon:**

Plazmadaki total klerensi 2.25 - 2.74 ml/dakika/kg arasında değişmektedir. Nihai yarılanma ömrü 2.8 - 3.9 saat arasında değişir.

Uygulanan dozun yaklaşık %30'u, 48 saat içinde, idrarla atılır; bunun %1'i değişmemiş busulfandır. Feçesle atılım ihmal edilebilir düzeydedir.

**Farmakokinetik linearite:**

1 mg/kg'a kadar dozlarda intravenöz busulfan uygulamasını takiben, busulfana maruz kalmada dozla orantılı artış gösterilmiştir.

**Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler:**

Busulfanla ilgili literatürde, EAA için terapötik pencerenin 900 – 1500 µMol.dakika arasında olduğu belirtilmektedir. İntravenöz busulfanla yapılan klinik çalışmalar sırasında, hastaların %90'ından fazlasının EAA'larının, üst EAA sınırı olan 1500 µMol.dakikanın altında ve en az %80'inin hedeflenen terapötik pencere sınırları içinde (900-1500 µ Mol.dakika) olduğu gösterilmiştir.

**Özel popülasyonlar:**

Böbrek fonksiyon bozukluğunun intravenöz busulfanın dispozisyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Hepatik fonksiyon bozukluğunun intravenöz busulfanın dispozisyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bununla beraber, bu popülasyonda karaciğer toksisitesi riski artabilir. 60 yaş üzerindeki hastalardaki mevcut intravenöz busulfan verileri bazında, yaşın busulfan klirensine etkisi gösterilmemiştir.

*Pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikler*

< 6 ay-17 yaş arasındaki çocuklarda, klirenste 2.49 - 3.92 ml/dakika/kg arasında sürekli bir değişim gözlenmiştir. Nihai yarılanma ömrü 2.26 - 2.52 saat arasında değişmektedir.

Bölüm 4.2.'de önerilen dozaj, çocuğun yaşı ne olursa olsun, erişkinlerdeki EEA hedeflenerek benzer EEA'ya ulaşılmasını sağlar. Hastalar arası ve hastanın kendisindeki plazma seviyesindeki değişiklikler ayrı ayrı 20% ve 10%'un altındadır.

**Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki**

Faz II çalışmalarda hastaların tamamında kemik iliği naklinin başarıyla gerçekleştirilmesi, hedeflenen EAA'nın uygunluğunu kanıtlamaktadır. VOD'nin ortaya çıkması, aşırı maruz kalmayla ilişkili bulunmamıştır. Otolog hastalarda stomatit ve EAA arasında, otolog ve allojenik hastaların analizinde, bilirübin artışı ve EAA arasında farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi gözlenmiştir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Busulfan mutajenik ve klastojeniktir. Busulfanın, *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* ve arpada mutajenik olduğu gösterilmiştir. Busulfan, *in vitro* (kemirgen ve insan hücrelerinde) ve *in vivo* (kemirgenlerde ve insanlarda) deneylerde kromozom anormalliklerine neden olmuştur. Oral busulfan alan hastaların hücrelerinde, çeşitli kromozom anormallikleri gözlenmiştir.

Busulfan, etki mekanizmaları temelinde potansiyel karsinojen olan bir madde sınıfında yer almaktadır. Busulfan, insanlardan elde edilen veriler bazında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, busulfana maruz kalma ve kanser arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır. Hayvanlardan elde edilen mevcut veriler, busulfanın karsinojenik potansiyelini doğrulamaktadır. Farelere intravenöz busulfan uygulaması, timüs ve yumurtalık tümörlerinin insidansında anlamlı artışa neden olmuştur.

Busulfan, sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda teratojendir. Neden olduğu malformasyon ve anomaliler arasında, anlamlı kas-iskelet sistemi değişiklikleri, kilo ve boy artışı sayılabilir. Gebe sıçanlara uygulanan busulfan, testis ve yumurtalıklarda üreme hücrelerinin olmamasına bağlı olarak erkek ve dişi yavruarda kısırlığa neden olmuştur. Busulfanın kemirgenlerde kısırlığa yol açtığı gösterilmiştir. Busulfan dişi sıçanlarda dişi üreme hücrelerini ortadan kaldırmış, erkek sıçanlar ve hamsterlarda kısırlığa yol açmıştır.

DMA'nın tekrarlanan dozları, karaciğer toksisitesi belirtilerine neden olmuştur; ilk belirti olarak ortaya çıkan serum klinik enzimlerindeki artışları, hepatositlerde histopatolojik değişiklikler izlemiştir. Daha yüksek dozlar hepatik nekroza ve karaciğer hasarına neden olabilir ve bu etkiler tek bir yüksek dozla ortaya çıkabilir.

DMA sıçanlarda teratojeniktir. DMA'nın organogenez sırasında uygulanan 400 mg/kg/gün dozları, anlamlı gelişimsel anomalilere yol açmıştır. Neden olduğu malformasyonlar arasında, ciddi kalp ve/veya damar anomalileri de yer almaktadır: Ortak *truncus arteriosus* ve *ductus arteriosus* yokluğu, ana pulmoner kök ve pulmoner arter koarktasyonu, kalpte intraventriküler defektler. Diğer sık görülen anomaliler, yarı damak, anazarka, vertebralar ve kaburgalarda iskelet anomalileridir. DMA erkek ve dişi kemirgenlerde üreme yeteneğini azaltır. Gebeliğin 4. gününde deri altına uygulanan tek bir 2.2 g/kg'lık doz, test edilen hamsterların %100'ünde gebeliği sonlandırmıştır. Sıçanlarda, dokuz gün süreyle uygulanan 450 mg/kg dozunda DMA, inaktif spermatogeneze neden olmuştur.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

N,N Dimetilasetamid  
Polietilen glikol 400

### 6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, 6.6. Bölüm'de belirtilen tıbbi ürünler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

BUSLERA polikarbonat şırınga ile kullanılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

Flakon: 12 ay

Seyreltilmiş çözelti

%5 dekstroz veya 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür ile seyreltilerek hazırlanan çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi aşağıdaki gibidir:

- Seyreltme sonrası 20°C ± 5°C'de 8 saat (infüzyon süresi dahil)
- Seyreltme sonrası 2°C-8°C'de saklandığında 12 saat ve ardından 20°C ±5°C'de 3 saat (infüzyon süresi dahil)

Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltme sonrasında hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığında, kullanıma hazır ürünün kullanım öncesi saklama süreleri ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltmenin kontrollü ve valide aseptik koşullarda yapılmış olması kaydıyla, yukarıda belirtilen şartlardan daha uzun olmamalıdır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonu buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).

Seyreltilmiş çözeltiyi dondurmayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için 6.3. bölüm'e bakınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütill lastik tıpalı, flip-off alüminyum başlıklı, tip I saydam cam flakon içinde, 10 ml infüzyon için konsantre çözelti.

Bir kutuda 1 flakon bulunur

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

*BUSLERA'nın hazırlanması*

Antineoplastik ilaçların hazırlanması ve atılması ile ilgili kurallar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bütün aktarma işlemleri aseptik tekniklere tam olarak uyularak gerçekleştirilmeli, tercihen dikey laminar hava akımlı güvenlik kabini kullanılmalıdır.

Diğer sitotoksik bileşiklerde olduğu gibi, BUSLERA çözeltisinin muamelesi ve hazırlığı sırasında dikkatli olunmalıdır:

- Eldiven ve koruyucu giysi kullanılması önerilir.
- BUSLERA'nın veya seyreltilmiş BUSLERA'nın deri veya mukozalarla temas etmesi halinde, temas bölgesi hemen bol su ile yıkanmalıdır.

*Seyreltilecek BUSLERA miktarının ve seyreltici miktarının hesaplanması:*

BUSLERA kullanılmadan önce, 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Seyreltici miktarı BUSLERA hacminin 10 katı olmalı ve nihai busulfan konsantrasyonunun yaklaşık 0.5 mg/ml olması sağlanmalıdır. Örneğin:

Y kg ağırlığındaki bir hastaya uygulanacak BUSLERA ve seyreltici miktarı şöyle hesaplanmalıdır:

- BUSLERA miktarı:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml BUSLERA seyreltilmesi gerekir.}$$

Y: Hastanın kg olarak ağırlığı

D: BUSLERA dozu (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli)

- Seyreltici miktarı:

$$(A \text{ ml BUSLERA}) \times (10) = B \text{ ml seyreltici}$$

Nihai infüzyon çözeltisini hazırlamak için (A) ml BUSLERA, (B) ml seyreltici (9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür çözeltisi ya da %5 dekstroz çözeltisi) ile karıştırılmalıdır.

*İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması:*

- BUSLERA, deneyimli bir sağlık personeli tarafından, steril aktarma teknikleri kullanılarak hazırlanmalıdır. Polikarbonat olmayan bir enjektöre iğne takıldıktan sonra:
  - Hesaplanan miktarda BUSLERA flakondan çekilir.
  - Enjektör içeriği, seçilen seyrelticiyi önceden hesaplanan miktarda içeren intravenöz torbaya (veya enjektöre) aktarılır. Her zaman BUSLERA seyreltici üzerine eklenmelidir; seyreltici BUSLERA üzerine eklenmemelidir. BUSLERA, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz içermeyen bir intravenöz torbaya **aktarılmamalıdır**.

- Seyreltilen çözelti, alt üst edilerek birkaç kez karıştırılmalıdır.

Seyreltme sonrasında, 1 ml infüzyon çözeltisi 0.5 mg busulfan içerir.

Seyreltilen BUSLERA, şeffaf, kokusuz bir çözeltidir.

*Kullanım talimatları*

Her infüzyondan önce ve sonra, kateter hattı yaklaşık 5 ml % 0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanır.

BUSLERA'nın hızlı infüzyonu test edilmediğinden ve önerilmediğinden, kalan tıbbi ürün kateter hattına hızla boşaltılmamalıdır.

Reçete edilen BUSLERA dozunun tamamı iki saat içinde uygulanmalıdır.

Küçük miktarlar, 2 saat içinde elektrikli enjektör kullanılarak uygulanabilir. Bu durumda, BUSLERA infüzyonuna başlamadan önce tıbbi ürünle kullanıma hazırlanmış, küçük damla odalı (0.3-0.6 ml) infüzyon setleri kullanılmalı, daha sonra set %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile yıkanmalıdır.

BUSLERA diğer intravenöz çözeltilerle aynı anda uygulanmamalıdır.

BUSLERA polikarbonat şırınga ile kullanılmamalıdır.

Tek kullanım içindir. Yalnızca partikül içermeyen, şeffaf çözeltiler kullanılmalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler, sitotoksik tıbbi ürünler için geçerli olan ulusal mevzuat doğrultusunda imha edilir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Biem İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Anıttepe Mah. Turgut Reis Cad. No: 21  
Tandoğan / Çankaya – Ankara  
Tel: 0312 230 29 29  
Faks: 0312 230 68 00  
e-mail: biemilac@biemilac.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/348

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**