B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Busilvex 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
busulfano.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Busilvex e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Busilvex
3. Come usare Busilvex
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Busilvex
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1 Cos'è Busilvex e a che cosa serve

Busilvex contiene il principio attivo busulfano che appartiene ad un gruppo di medicinali detti agenti alchilanti. Busilvex distrugge il midollo osseo originale prima del trapianto.

Busilvex è usato negli adulti, nei neonati, bambini e adolescenti come **trattamento precedente il trapianto.**
Negli adulti Busilvex è usato in associazione con ciclofosfamide o fludarabina.
Nei neonati, nei bambini e negli adolescenti Busilvex è usato in associazione con ciclofosfamide o melfalan.
Le sarà somministrato questo medicinale preparatorio prima di essere sottoposto a un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali ematopoietiche.

2 Cosa deve sapere prima di usare Busilvex

Non usi Busilvex:
- se è allergico al busulfano o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- in caso di gravidanza o di sospetta gravidanza.

Avvertenze e precauzioni:
Busilvex è un potente medicinale citotossico che induce una marcata soppressione delle cellule ematiche. Alla dose indicata questo è l'effetto desiderato. Pertanto sarà effettuato un attento monitoraggio.
E'possibile che l'uso di Busilvex possa aumentare il rischio di ammalarsi di un altro tumore in futuro.
Deve informare il medico:
- se ha problemi al fegato, ai reni, al cuore o ai polmoni,
- se ha avuto crisi epilettiche,
- se sta assumendo altri medicinali.

Può verificarsi la formazione di coaguli di sangue nei piccoli vasi sanguigni in seguito a trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) con alte dosi del suo trattamento in combinazione con altri medicinali,

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Altri medicinali e Busilvex:
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Busilvex potrebbe interagire con altri medicinali.

Occorre prestare particolare attenzione se si usa itraconazolo e metronidazolo (utilizzato per certi tipi di infezioni) o chetobemidone (usato per il dolore) o deferasirox (un medicinale usato per eliminare l'eccesso di ferro dall'organismo**)**, poiché ciò potrebbe aumentare gli effetti indesiderati.

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

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima del trattamento con Busilvex. Le donne non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con Busilvex e fino a 6 mesi dopo il trattamento.
Le donne devono sospendere l'allattamento al seno durante il trattamento con Busilvex.

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

Potrebbe non essere più possibile per lei ottenere una gravidanza (infertilità) dopo il trattamento con busulfano.
Se si è interessati ad avere figli, se ne deve discutere con il medico prima del trattamento.
Busilvex può anche indurre sintomi di menopausa e in bambine pre-adolescenti può impedire l'insorgenza della pubertà.

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

3. Come usare Busilvex

Dose e somministrazione:
La dose di Busilvex sarà calcolata sulla base del peso corporeo.

Negli adulti
Busilvex in associazione con ciclofosfamide:
- La dose raccomandata di Busilvex è di 0,8 mg/kg. Ogni infusione durerà 2 ore.
- Busilvex verrà somministrato ogni 6 ore per 4 giorni consecutivi precedenti al trapianto.

Busilvex in associazione con fludarabina
- La dose raccomandata di Busilvex è 3,2 mg/kg
- Ogni infusione durerà 3 ore
- Busilvex verrà somministrato una volta al giorno per 2 o 3 giorni consecutivi precedenti al trapianto.

In neonati, bambini e adolescenti (da 0 a 17 anni):
La dose raccomandata di Busilvex in associazione con ciclofosfamide o melfalan si basa sul peso corporeo e varia tra 0,8 e 1,2 mg/kg.
Ogni infusione durerà 2 ore.
- Busilvex sarà somministrato ogni 6 ore per 4 giorni consecutivi prima del trapianto.

Terapie prima del trattamento con Busilvex:
Prima del trattamento con Busilvex, le saranno somministrati
- farmaci anticonvulsivi per prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche (fenitoina o benzodiazepine) e
- farmaci antiemetici per prevenire il vomito.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

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

Altri effetti indesiderati possono includere:
Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
Sangue: riduzione delle cellule circolanti del sangue (globuli rossi e bianchi) e piastrine. **Infezioni.** **Sistema nervoso**: insonnia, ansia, senso di instabilità e depressione. **Nutrizione**: perdita di appetito, riduzione dei livelli di magnesio, calcio, potassio, fosfato, albumina nel sangue e aumento della glicemia. **Cardiaci**: aumento della frequenza delle contrazioni cardiache, aumento o diminuzione della pressione del sangue, vasodilatazione (una situazione di aumento del diametro dei vasi sanguigni) e coaguli di sangue. **Respiratori:** respiri corti, secrezione nasale (rinite), faringite, tosse, singhiozzo, sangue dal naso, rumori respiratori anormali. **Gastro-intestinali:** nausea, infiammazione della mucosa della bocca, vomito, dolori addominali, diarrea, stitichezza, bruciori gastrici, dolore all'ano, liquido nell'addome. **Epatici:** fegato ingrossato, ittero, ostruzione di una vena del fegato. **Pelle**: eruzioni cutanee, prurito, perdita di capelli. **Muscoli e ossa:** mal di schiena, dolori muscolari e articolari. **Renali:** aumento dell'eliminazione della creatinina, difficoltà ad urinare e diminuzione della quantità di urina e sangue nelle urine. **Disturbi generali:** febbre, mal di testa, debolezza, brividi, dolori, reazioni allergiche, edema, dolore generalizzato o infiammazione nel punto di iniezione, dolori toracici, infiammazione della mucosa. **Esami clinici**: aumento degli enzimi del fegato e aumento di peso.

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10):
Sistema nervoso: confusione, disturbi del sistema nervoso. **Nutrizione:** poco sodio nel sangue. **Cardiaci**: cambiamenti e anormalità nel ritmo cardiaco, ritenzione di liquidi o infiammazione attorno al cuore, riduzione della gittata cardiaca. **Respiratori:** aumento del ritmo respiratorio, insufficienza respiratoria, emorragie alveolari, asma, collasso di piccole parti del polmone, liquidi attorno al polmone. **Gastro-intestinali:** infiammazione della mucosa dell'esofago, paralisi dell'intestino, vomito con sangue. **Pelle**: alterazioni del colore della pelle, arrossamento della pelle, desquamazione della pelle. **Renali:** aumento della quantità di composti azotati nel sangue, moderata insufficienza renale, disturbi renali.

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100):
Sistema nervoso: delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione, funzioni cerebrali anormali, emorragia cerebrale e crisi epilettiche. **Cardiaci**: trombosi femorale dell'arteria, extrasistoli, diminuzione della frequenza cardiaca, diffusa perdita di liquido dai capillari (piccoli vasi sanguigni) **Respiratori:** diminuzioni dei livelli di ossigeno nel sangue **Gastro-intestinali:** sanguinamento nello stomaco e/o nell'intestino.

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)
Disfunzione delle ghiandole sessuali.
Disturbi del cristallino, compresi l'opacizzazione del cristallino dell'occhio (cataratta) e visione offuscata (assottigliamento corneale).
Sintomi da menopausa ed infertilità femminile.
Ascesso cerebrale, infiammazione della pelle, infezione generalizzata.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Disturbi del fegato.
Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue.
Aumento dell'acido urico e dell'urea nel sangue.
Sviluppo incompleto dei denti.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Busilvex

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo Scad.

Flaconcini non aperti
Conservare in frigorifero (2 ˚C-8 ˚C).

Soluzione diluita:
La stabilità chimica e fisica dopo la diluizione in soluzione iniettabile glucosata al 5% o di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%), è stata dimostrata per 8 ore (incluso il tempo dell'infusione) dopo diluizione se conservata a 20 ˚C ± 5 ˚C, oppure per 12 ore dopo diluizione se conservata a 2 ˚C – 8 ˚C e successivamente tenuta per 3 ore a 20 ˚C ± 5 ˚C (incluso il tempo dell'infusione).
Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Busilvex
- Il principio attivo è busulfano. Un ml di concentrato contiene 6 mg di busulfano (60 mg in un flaconcino). Dopo la diluizione: un ml di soluzione contiene approssimativamente 0,5 mg di busulfano.
- Gli eccipienti sono dimetilacetamide e macrogol 400.

Descrizione dell'aspetto di Busilvex e contenuto della confezione
Busilvex consiste in un concentrato per soluzione per infusione contenuto in flaconcini di vetro trasparente; ciascun flaconcino contiene 60 mg di busulfano.
Busilvex è disponibile in confezione multipla che comprende 2 confezioni, ognuna contenente 4 flaconcini.
Una volta diluito Busilvex è una soluzione limpida e incolore.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Pierre Fabre Médicament
45, Place Abel Gance
F-92654 Boulogne Billancourt Cedex
Francia

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Produttore
FAREVA PAU 1
Avenue du béarn
F-64320 Idron
Francia

Per qualsiasi informazione su questo medicinale contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:
MM/AAAA

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

<----------

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

ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE

Busilvex 6 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Busulfano

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare Busilvex

1. PRESENTAZIONE

Busilvex si presenta come una soluzione limpida incolore in flaconcini da 10 ml di vetro trasparente (tipo I). Busilvex deve essere diluito prima della somministrazione.

2 RACCOMANDAZIONI PER MANEGGIARE IN SICUREZZA

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

Tutte le procedure di trasferimento devono essere condotte in condizione di asepsi, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare.
Come per altri prodotti citotossici, cautela deve essere posta nel maneggiare e preparare la soluzione di Busilvex:
- si raccomanda l'uso di guanti e indumenti protettivi.
- se Busilvex, o la soluzione nella quale è stato diluito Busilvex, dovesse entrare in contatto con la pelle o con le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente con acqua.

<u>Calcolo della quantità di Busilvex da diluire e del diluente</u>
Busilvex deve essere diluito prima dell'uso o in soluzione iniettabile a base di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzione iniettabile glucosata al 5%
La quantità del diluente deve essere 10 volte il volume di Busilvex, per assicurare che la concentrazione finale di busulfano sia circa 0,5 mg/ml. A titolo esemplificativo:
Per un paziente di Y kg di peso corporeo, la quantità di Busilvex e di diluente da somministrare andrebbe così calcolata:

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Quantità di Busilvex

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

Y: peso corporeo del paziente in Kg
D: dose di Busilvex (vedere Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto, paragrafo 4.2)

- Quantità di diluente

(A ml Busilvex) x (10) = B ml di diluente
Per preparare la soluzione finale per l'infusione, aggiungere (A) ml di Busilvex a (B) ml di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o soluzione iniettabile glucosata al 5%)

Preparazione della soluzione per l'infusione
Busilvex deve essere preparato da personale sanitario qualificato utilizzando procedure di trasferimento in condizioni di sterilità.

- Utilizzare una siringa (non di policarbonato) con ago:

- rimuovere il volume calcolato di Busilvex dal flaconcino.

- immettere il contenuto della siringa in una sacca per endovena (o in una siringa) che contenga già la quantità calcolata di diluente selezionato. Aggiungere sempre Busilvex al diluente, non aggiungere il diluente a Busilvex. Non mettere Busilvex in una sacca per endovena che non contenga una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o una soluzione iniettabile glucosata al 5%.

- Miscelare completamente la soluzione diluita agitandola parecchie volte.

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

Busilvex diluito è una soluzione limpida 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 Busilvex non è stata testata e non è raccomandata.

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Condizioni di conservazione
Flaconcini non aperti:
Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)
Soluzione diluita:
La stabilità chimica e fisica in uso, dopo la diluizione in soluzione iniettabile glucosata al 5% o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), è stata dimostrata per 8 ore (incluso il tempo dell'infusione) dopo diluizione, se conservata a 20 °C ± 5 °C, o 12 ore dopo diluizione, se conservata a 2 °C – 8 °C, seguita da 3 ore di conservazione a 20 °C ± 5 °C (incluso il tempo dell'infusione).
Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

3. PROCEDURE PER LO SMALTIMENTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).