

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ, 60 мг/10 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бусульфан

Каждый флакон 10 мл содержит 60 мг бусульфана.

В 1 мл концентрата содержится 6 мг бусульфана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный, от бесцветного до желтовато-коричневатого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ показан к применению у взрослых старше 18 лет:

- с последующим применением циклофосфида (BuCy2) в режиме кондиционирования перед проведением стандартной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам, если эта комбинация – наилучший вариант лечения из имеющихся;
- с предварительным применением флударабина (FB) для проведения кондиционирования перед процедурой ТГСК пациентам, которым рекомендовано кондиционирование редуцированной интенсивности (РИК).

Препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ показан к применению у детей в возрасте от 0 до 18 лет:

- с последующим применением циклофосфида (BuCy4) или мелфалана (BuMel) в режиме кондиционирования перед проведением стандартной ТГСК.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначение и применение препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения кондиционирования перед трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза.

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ применяют перед стандартной ТГСК.

Режим дозирования

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ в комбинации с циклофосфамидом

Рекомендованная доза и схема применения:

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ вводится в дозе 0,8 мг/кг каждые 6 часов в течение 4 дней подряд. Длительность инфузии – 2 часа. Суммарное число доз – 16.

Циклофосфамид вводится в дозе 60 мг/кг/сутки в течение 2 дней. Начало введения циклофосфамида должно быть не позднее, чем через 24 часа после введения 16-ой дозы препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ (см. раздел 4.5).

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ в комбинации с флударабином

Рекомендованная доза и схема применения:

Флударабин вводится 1 раз в день в дозе 30 мг/м² в течение 5 дней подряд или в дозе 40 мг/м² в течение 4 дней подряд. Длительность инфузии – 1 час.

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ вводится в дозе 3,2 мг/кг 1 раз в день в течение 2 или 3 дней подряд непосредственно после введения флударабина. Длительность инфузии – 3 часа.

Всем пациентам следует провести премедикацию противосудорожными препаратами для профилактики судорожных припадков, зарегистрированных при применении высоких доз бусульфана.

Противосудорожные препараты рекомендовано применять начиная с 12 часов до введения препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ до 24 часов после введения последней дозы бусульфана.

В исследованиях, проведенных у взрослых и детей, в качестве препаратов, используемых для профилактики судорожных припадков, пациенты получали либо фенитоин, либо бензодиазепины (см. разделы 4.4 и 4.5).

Противорвотные средства следует применять перед введением первой дозы препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ и продолжать их применение по установленной схеме в соответствии с местной практикой на всем протяжении лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с избыточной массой тела

У пациентов с ожирением следует считать оправданным дозирование, основанное на скорректированной идеальной массе тела (СИдМТ).

Идеальную массу тела (ИдМТ) рассчитывают следующим образом:

$$\text{ИдМТ мужчин (кг)} = 50 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$$

$$\text{ИдМТ женщин (кг)} = 45 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$$

Скорректированную идеальную массу тела (СиДМТ) рассчитывают следующим образом:

$$\text{СиДМТ} = \text{ИдМТ} + 0,25 \times (\text{фактическая масса тела} - \text{ИдМТ})$$

Пациенты пожилого возраста

Пациентов старше 50 лет (n = 23) успешно лечили бусульфаном без коррекции дозы. Однако информация о безопасном применении бусульфана у пациентов старше 60 лет ограничена.

У пациентов пожилого возраста следует использовать ту же дозу бусульфана (см. раздел 5.2), что и у взрослых пациентов (в возрасте < 50 лет).

Специальные исследования схемы лечения флударабином у пациентов пожилого возраста не проводились. Однако в публикациях, посвященных режимам кондиционирования флударабином, сообщалось о более чем 500 пациентах в возрасте ≥ 55 лет, у которых эффективность кондиционирования была аналогична эффективности у более молодых пациентов. Был сделан вывод, что в коррекции дозы нет необходимости.

Пациенты с нарушением функции почек

Не проводилось исследований применения бусульфана у пациентов с нарушением функции почек. Учитывая, что бусульфан в умеренной степени экскретируется с мочой, при нарушении функции почек не требуется коррекции режима дозирования. Однако, следует соблюдать осторожность при применении бусульфана у данной группы пациентов (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Не проводилось исследований применения бусульфана у пациентов с печеночной недостаточностью. Рекомендуются соблюдать осторожность при применении бусульфана при нарушении функции печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.4).

Дети

Рекомендованная доза препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ с учетом массы тела ребенка

Фактическая масса тела (кг)	Доза бусульфана (мг/кг)
< 9	1,0
от 9 до < 16	1,2
от 16 до 23	1,1
от > 23 до 34	0,95
> 34	0,8

с последующими:

- 4 циклами циклофосамида в дозе 50 мг/кг массы тела (BuCy4);
- *или* однократным введением мелфалана в дозе 140 мг/м² (BuMel), начатым не позднее чем через 24 часа после введения 16-ой дозы бусульфана (см. раздел 4.5).

Перед проведением ТГСК препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ вводят через каждые 6 часов в течение 4 дней подряд перед применением циклофосамида или мелфалана. Длительность инфузии – 2 часа. Суммарное число доз – 16.

Бусульфан не рекомендован для применения у детей с ожирением и подростков с индексом массы тела (кг/м²) > 30 кг/м², пока не будут получены дополнительные данные.

Безопасность и эффективность применения флударабина у детей не установлены.

Способ применения

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению/растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ следует вводить посредством внутривенной инфузии через центральный венозный катетер.

Перед введением препарат необходимо развести. Должна быть достигнута конечная концентрация бусульфана, составляющая приблизительно 0,5 мг/мл.

Бусульфан не следует вводить быстро, болюсом или в периферическую вену.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бусульфану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение рекомендуемыми дозами препарата (миелосупрессия)

Результатом лечения бусульфаном в рекомендуемой дозе и по рекомендованной схеме является глубокая миелосупрессия, отмечающаяся у всех пациентов. Могут развиваться тяжелая гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или любая из комбинаций этих состояний. Во время лечения следует проводить частый контроль показателей общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов до достижения восстановления.

Следует рассмотреть вопрос о профилактическом или эмпирическом применении противoinфекционных средств (антибактериальных, противогрибковых и противовирусных) для профилактики и лечения инфекций в период нейтропении. По медицинским показаниям следует использовать поддерживающую терапию тромбоцитарной и эритроцитарной массой, а также факторами роста, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

У 100 % взрослых пациентов отмечалось снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ с медианой времени 4 дня после трансплантации и восстановление их числа с медианой времени 10 и 13 дней после аутологичной и аллогенной трансплантации соответственно (медиана периода нейтропении: 6 и 9 дней соответственно). Тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/\text{л}$ или требующая проведения трансфузии тромбоцитов) отмечалась с медианой времени 5–6 дней у 98 % пациентов. Анемия (гемоглобин $< 8,0$ г/дл) отмечалась у 69 % пациентов.

Печеночная недостаточность

Применение бусульфана не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью. Поскольку бусульфан в основном метаболизируется в печени, следует соблюдать осторожность при применении бусульфана у пациентов с предшествующим нарушением функции печени, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При лечении таких пациентов, для раннего выявления гепатотоксичности рекомендовано

регулярно в течение 28 дней после трансплантации контролировать уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в плазме крови.

Веноокклюзионная болезнь печени (ВОб) – серьезное осложнение, которое может возникнуть при лечении бусульфаном. Повышенному риску могут быть подвержены пациенты, ранее получившие лучевую терапию, три или более циклов химиотерапии, или которым ранее была проведена трансплантация клеток-предшественников (см. раздел 4.8).

Влияние парацетамола на метаболизм бусульфана

Следует соблюдать осторожность при применении парацетамола до применения бусульфана (менее 72 часов) или одновременно с бусульфаном из-за возможного снижения метаболизма бусульфана (см. раздел 4.5).

Поражение сердца

Как подтверждено результатами клинических исследований, ни у одного из получавших лечение пациентов не отмечалось тампонады сердца или других специфических проявлений кардиотоксичности, связанных с бусульфаном. Тем не менее, пациентам, получающим бусульфан, следует регулярно контролировать функцию сердца (см. раздел 4.8).

Поражение легких

Возникновение острого респираторного дистресс-синдрома с последующей дыхательной недостаточностью, связанной с интерстициальным легочным фиброзом, отмечалось в исследованиях бусульфана у одного умершего пациента, хотя точная этиология не была установлена. Кроме того, бусульфан может вызывать легочную токсичность, которая может дополнять эффекты, вызываемые другими цитотоксическими препаратами. Поэтому у пациентов с лучевой терапией средостения или легких в анамнезе следует уделить внимание этой проблеме (см. раздел 4.8).

Нарушение функции почек

Во время применения бусульфана следует периодически мониторировать функцию почек (см. раздел 4.8).

Лечение высокими дозами препарата (судорожные припадки)

При применении высоких доз бусульфана отмечались судорожные припадки. Следует соблюдать особую осторожность при введении рекомендуемой дозы бусульфана пациентам с судорожными припадками в анамнезе. Пациенты должны получать соответствующую профилактику противосудорожными препаратами. В исследованиях у взрослых пациентов и детей были получены данные при применении бусульфана в сочетании с фенитоином или бензодиазепинами для профилактики судорог. Влияние этих противосудорожных средств на фармакокинетику бусульфана изучали в ходе исследования фазы II (см. раздел 4.5).

Тромботическая микроангиопатия

Сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии после ТГСК, в том числе с летальным исходом, при применении высокодозных режимов кондиционирования, в которых бусульфан применяли в комбинации с другим режимом кондиционирования.

Канцерогенный эффект

Пациента следует проинформировать о повышенном риске второго злокачественного новообразования. На основании данных, полученных у человека, бусульфан был отнесен Международным агентством по изучению рака (IARC) к канцерогенам человека. Всемирная организация здравоохранения сделала вывод о причинно-следственной связи между воздействием бусульфана и злокачественными опухолями. У пациентов с лейкозом, получавших бусульфан, имелось множество различных цитологических аномалий, а у некоторых развились карциномы. Считается, что бусульфан обладает лейкемогенным эффектом.

Фертильность

Бусульфан может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. Поэтому мужчинам, получающим бусульфан, рекомендовано воздержаться от зачатия ребенка во время применения препарата и до 6 месяцев после прекращения лечения, и обратиться за консультацией в отношении криоконсервации спермы до лечения из-за возможности необратимого бесплодия вследствие лечения бусульфаном.

Подавление функции яичников и аменорея с менопаузальными симптомами часто отмечаются у пациенток в пременопаузе. У пациентов мужского пола сообщалось об импотенции, бесплодии, азооспермии и атрофии яичек.

Диметилацетамид (ДМА) также может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. ДМА снижает фертильность у самцов и самок грызунов (см. разделы 4.6 и 5.3).

Дети

У детей на фоне применения бусульфана снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ с медианой времени 3 дня после трансплантации отмечалось у 100 % пациентов и сохранялось в течение 5 и 18,5 дней при аутологичной и аллогенной трансплантации соответственно. Тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/\text{л}$ или требующая проведения трансфузии тромбоцитов) отмечалась у 100 % пациентов. Анемия (гемоглобин $< 8,0$ г/дл) отмечалась у 100 % пациентов.

У детей с массой тела < 9 кг целесообразно проводить мониторинг концентрации лекарственного препарата в зависимости от конкретного случая, в частности у новорожденных и грудных детей (см. раздел 5.2).

Клетки анемии Фанкони обладают гиперчувствительностью к перекрестносшивающим средствам. Имеется ограниченный клинический опыт применения бусульфана в качестве компонента режима кондиционирования перед проведением ТГСК у детей с анемией Фанкони. Поэтому у данной группы пациентов бусульфан следует использовать с осторожностью.

Применение бусульфана у девочек в предпубертальном возрасте препятствовало наступлению полового созревания в связи с недостаточностью функции яичников.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, требующие соблюдения осторожности

Деферазирокс

При совместном назначении бусульфана и деферазирокса наблюдалось увеличение системной экспозиции бусульфана. Механизм такого взаимодействия не установлен. Рекомендуется проводить регулярный мониторинг концентрации бусульфана в плазме и, при необходимости, корректировать дозу бусульфана у пациентов, недавно получавших деферазирокс.

Итраконазол и метронидазол

Не проводилось специальных клинических исследований по оценке лекарственного взаимодействия вводимого внутривенно бусульфана и итраконазола или метронидазола. По данным опубликованных исследований у взрослых пациентов, применение итраконазола у пациентов, получающих бусульфана в высоких дозах, может привести к снижению клиренса бусульфана. Также имеются опубликованные описания клинических случаев повышения концентрации бусульфана в плазме после введения метронидазола. Пациенты, которые одновременно получают лечение бусульфаном и итраконазолом или метронидазолом, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления проявлений токсичности бусульфана.

Флуконазол

Не отмечалось взаимодействия при сочетанном применении бусульфана с флуконазолом (противогрибковым препаратом).

Кетобемидон

В опубликованных исследованиях было описано, что у взрослых пациентов кетобемидон (анальгетик) может быть ассоциирован с высокой концентрацией бусульфана в плазме. Поэтому рекомендовано соблюдать особую осторожность при сочетании этих двух препаратов.

Парацетамол

Описано, что парацетамол снижает концентрацию глутатиона в крови и тканях и, следовательно, может снизить клиренс бусульфана при их применении в комбинации (см. раздел 4.4).

Циклофосфамид и флударабин

Циклофосфамид

У взрослых пациентов при схеме ВuСу2 отмечалось, что временной интервал между последним приемом внутрь бусульфана и первым введением циклофосфамида может влиять на развитие токсичности. Снижение частоты возникновения веноокклюзионной болезни печени и других проявлений токсичности, связанных со схемой введения препаратов, отмечались у пациентов, когда временной интервал между применением последней дозы бусульфана и введением первой дозы циклофосфамида составлял более 24 часов.

Флударабин

У бусульфана и флударабина нет общих путей метаболизма.

У взрослых пациентов при использовании схемы FB по данным опубликованных исследований не отмечалось какого-либо взаимного лекарственного взаимодействия между вводимым внутривенно бусульфаном и флударабином.

Противосудорожные препараты (фенитоин и бензодиазепины)

Для профилактики судорожных припадков у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях с внутривенным введением бусульфана, использовали фенитоин или бензодиазепины (см. разделы 4.2 и 4.4).

Сообщалось, что сопутствующее системное введение фенитоина пациентам, получавшим высокие дозы бусульфана, увеличивает клиренс бусульфана в результате индукции глутатион-S-трансферазы, в то время как взаимодействия не отмечалось при применении бензодиазепинов, таких как диазепам, клоназепам или лоразепам, используемых для профилактики судорожных припадков при применении высоких доз бусульфана.

Доказательств индукционного эффекта фенитоина на параметры бусульфана не отмечалось. Было проведено клиническое исследование фазы II для оценки влияния профилактического лечения судорожных припадков на фармакокинетику вводимого внутривенно бусульфана. В этом исследовании 24 взрослых пациента получали клоназепам (0,025–0,03 мг/кг/день в виде непрерывных внутривенных инфузий) в качестве противосудорожной терапии, и фармакокинетические параметры этих пациентов сравнивали с ретроспективными данными, полученными у пациентов, получавших лечение фенитоином. Анализ данных с помощью популяционного фармакокинетического метода продемонстрировал отсутствие различий клиренса вводимого внутривенно бусульфана при сравнении лечения на основе фенитоина и лечения на основе клоназепама, таким образом, были получены схожие данные по экспозиции бусульфана в плазме крови, независимо от вида профилактического лечения судорожных припадков.

Противорвотные препараты

Не отмечалось взаимодействия при комбинации бусульфана с противорвотными препаратами (антагонистами 5HT₃ рецепторов), такими как ондансетрон или гранисетрон.

Дети

Мелфалан

В педиатрической популяции при использовании схемы BuMeI отмечалось, что введение мелфалана менее чем через 24 часа после последнего применения бусульфана может повлиять на развитие проявлений токсичности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и до 6 месяцев после прекращения лечения препаратом.

Беременность

ТГСК противопоказана беременным женщинам. Поэтому применение бусульфана противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3.). Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность (эмбриофетальную летальность и пороки развития) (см. раздел 5.3).

Данные о применении бусульфана или ДМА у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Сообщалось о нескольких случаях врожденных аномалий развития при применении низких доз бусульфана, не обязательно связанных с действующим веществом, и экспозиция в третьем триместре может быть связана с нарушением внутриутробного развития плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли бусульфан и ДМА с грудным молоком человека. Из-за потенциальной канцерогенности бусульфана, отмечавшейся в исследованиях у человека и животных, во время лечения бусульфаном грудное вскармливание должно быть прекращено.

Фертильность

Бусульфан и ДМА могут отрицательно влиять на репродуктивную функцию у мужчин и женщин. Поэтому рекомендуется воздержаться от зачатия ребенка во время лечения и до 6 месяцев после прекращения лечения, и обратиться за консультацией в отношении криоконсервации спермы до лечения из-за возможности необратимого бесплодия (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом

Информация о нежелательных реакциях получена из двух клинических исследований бусульфана (n = 103 пациента).

Серьезные проявления токсичности (с поражением систем крови, дыхания и печени) считались ожидаемыми последствиями режима кондиционирования и проведения трансплантации. К ним относились инфекции и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которые, хотя и не имели прямой связи с бусульфаном, но были основными причинами осложнений и смертности, особенно при аллогенной ТГСК.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Миелосупрессия и иммуносупрессия представляли собой целевые терапевтические эффекты режима кондиционирования. Поэтому у всех пациентов отмечалась выраженная цитопения: лейкопения у 96 %, тромбоцитопения у 94 % и анемия у 88 %. Медиана времени

до достижения нейтропении составляла 4 дня, как у пациентов с аутологичной трансплантацией, так и у пациентов с аллогенной трансплантацией. Медиана продолжительности нейтропении составляла 6 дней и 9 дней у пациентов с аутологичной трансплантацией и у пациентов с аллогенной трансплантацией соответственно.

Нарушения со стороны иммунной системы

Данные о частоте возникновения острой реакции «трансплантат против хозяина» (о-РТПХ) были получены в исследовании ОМС-BUS-4 (аллогенная трансплантация) (n = 61). В общей сложности у 11 пациентов (18 %) отмечалась о-РТПХ. Частота возникновения о-РТПХ I–II степени составляла 13 % (8/61), в то время как частота возникновения о-РТПХ III–IV степени составляла 5 % (3/61). Острую РТПХ оценили как серьезную у 3 пациентов. О хронической РТПХ (х-РТПХ) сообщали только в том случае, если она была серьезной или явилась причиной смерти, и, как причина смерти, х-РТПХ отмечалась у 3 пациентов.

Инфекции и инвазии

39 % пациентов (40/103) перенесли один или более эпизодов инфекции, из которых 83 % (33/40) оценивали как легкие или средней степени тяжести. Пневмония с летальным исходом отмечалась у 1 % (1/103) и представляла угрозу для жизни у 3 % пациентов. Остальные инфекции считали тяжелыми у 3 % пациентов. Лихорадка отмечалась у 87 % пациентов и ее оценивали как легкую/умеренную у 84 % и как тяжелую у 3 %. У 47 % пациентов отмечался озноб, который был легким/умеренным у 46 % и тяжелым у 1 % пациентов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Гепатотоксичность наблюдалась в 15 % случаев серьезных нежелательных явлений. ВОБ является признанным потенциальным осложнением кондиционирования у пациентов после трансплантации. 6 из 103 пациентов (6 %) перенесли ВОБ. ВОБ отмечалась у 8,2 % (5/61) пациентов с аллогенной трансплантацией (у 2 пациентов с летальным исходом) и у 2,5 % (1/42) пациентов с аутоотрансплантацией. Также отмечались повышенный уровень билирубина (n = 3) и повышенный уровень АСТ (n = 1). У 2 из 4 вышеупомянутых пациентов с серьезной гепатотоксичностью по уровню ферментов сыворотки крови была диагностирована ВОБ.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

В исследованиях бусульфана у 1 пациента отмечался острый респираторный дистресс-синдром с последующей дыхательной недостаточностью, связанной с интерстициальным фиброзом легких, с летальным исходом.

Бусульфан в комбинации с флударабином

Профиль безопасности бусульфана в комбинации с флударабином изучали посредством анализа нежелательных реакций в опубликованных данных клинических исследований режима РИК. В этих исследованиях в общей сложности 1574 пациента получали FB в качестве режима кондиционирования сниженной интенсивности перед проведением трансплантации гемопоэтических клеток-предшественников.

Миелосупрессия и иммуносупрессия были целевыми терапевтическими эффектами режима кондиционирования и, следовательно, не считались нежелательными эффектами.

Инфекции и инвазии

Возникновение эпизодов инфекции или реактивация возбудителей оппортунистической инфекции в основном отражают иммунный статус пациента, получающего режим кондиционирования.

Наиболее частыми инфекционными нежелательными реакциями были реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) [диапазон: 30,7–80,0 %], реактивация вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) [диапазон: 2,3–61 %], бактериальные инфекции [диапазон: 32,0–38,9 %] и вирусные инфекции [диапазон: 1,3–17,2 %].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наибольшая частота тошноты и рвоты составила 59,1 %, наибольшая частота стоматита – 11 %.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Было высказано мнение, что режимы кондиционирования, включающие флударабин, связаны с более высокой частотой возникновения оппортунистических инфекций после трансплантации вследствие иммуносупрессивного эффекта флударабина. Поздний геморрагический цистит, возникший через 2 недели после трансплантации, вероятно, связан с вирусной инфекцией/реактивацией инфекции. Геморрагический цистит, в том числе геморрагический цистит, вызванный вирусной инфекцией, регистрировался в диапазоне от 16 % до 18,1 %.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

ВОО регистрировалась в диапазоне от 3,9 % до 15,4 %.

Смертность, связанная с лечением/безрецидивная смертность (ССЛ/БРС), которая регистрировалась до 100-го дня после трансплантации, также изучалась посредством анализа опубликованных данных клинических исследований. Считалось, что случаи смерти были связаны со вторичными нежелательными реакциями после ТГСК и не были связаны с рецидивом/прогрессированием основного злокачественного заболевания системы крови. Наиболее частыми причинами зарегистрированных случаев ССЛ/БРС были инфекция/сепсис, РТПХ, заболевания легких и органная недостаточность.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом

Нежелательные реакции, зарегистрированные у взрослых и педиатрических пациентов более одного раза, перечислены ниже по системно-органным классам и по частоте. В рамках каждой группы по частоте нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Ринит Фарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Тромбоцитопения Фебрильная нейтропения Анемия Панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Аллергическая реакция
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Гипогонадизм**
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия Гипергликемия Гипокальциемия Гипокалиемия Гипомагниемия Гипофосфатемия
	Часто	Гипонатриемия
Психические нарушения	Очень часто	Беспокойство Депрессия Бессонница
	Часто	Спутанность сознания
	Нечасто	Бред Нервозность Галлюцинации Возбуждение
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Головокружение
	Нечасто	Судорожный припадок Энцефалопатия Кровоизлияние в мозг
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Катаракта Истончение роговицы Нарушение со стороны хрусталика***
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Тахикардия
	Часто	Аритмия Фибрилляции предсердий Кардиомегалия Перикардальный выпот Перикардит
	Нечасто	Желудочковая экстрасистолия Брадикардия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипертензия Артериальная гипотензия Тромбоз Вазодилатация
	Нечасто	Тромбоз бедренной артерии Синдром повышенной проницаемости капилляров
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка Носовое кровотечение Кашель Икота
	Часто	Гипервентиляция Дыхательная недостаточность Альвеолярное кровотечение Астма Ателектаз Плевральный выпот
	Нечасто	Гипоксия
	Частота неизвестна	Интерстициальное заболевание легких**
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Стоматит Диарея Боль в животе Тошнота Рвота Диспепсия Асцит Запор Дискомфорт в анусе
	Часто	Гематемезис Кишечная непроходимость Эзофагит
	Нечасто	Желудочно-кишечное кровотечение
	Частота неизвестна	Гипоплазия зубов**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Гепатомегалия Желтуха
	Часто	Веноокклюзионная болезнь печени*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь Зуд Алопеция

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Часто	Эксфолиация кожи Эритема Нарушение пигментации
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия Боль в спине Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Дизурия Олигурия
	Часто	Гематурия Почечная недостаточность средней тяжести
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Преждевременная менопауза Недостаточность яичников**
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения Озноб Лихорадка Боль в грудной клетке Отек Генерализованный отек Боль Боль или воспаление в месте инъекции Мукозит
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня билирубина Повышение уровня ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы) Повышение уровня щелочной фосфатазы Увеличение массы тела Патологические дыхательные шумы Повышение уровня креатинина
	Часто	Повышение уровня азота мочевины Снижение фракции выброса

* Веноокклюзионная болезнь печени наиболее часто отмечается в педиатрической популяции.

** Регистрировались в условиях пострегистрационного применения при внутривенном введении бусульфана.

*** Регистрировались в условиях пострегистрационного применения при пероральном приеме бусульфана.

Бусульфан в комбинации с флударабином

Частоту возникновения каждой нежелательной реакции, представленной в следующей таблице, определяли в соответствии с самой высокой частотой, отмечавшейся по данным опубликованных клинических исследований при режиме РИК, для которой была четко определена популяция, получавшая лечение ФВ, при любых графиках введения бусульфана и конечных точках. Нежелательные реакции, сообщенные чаще, чем единичный случай, приводятся ниже по системно-органному классу и частоте возникновения.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Вирусная инфекция Реактивация ЦМВ Реактивация ВЭБ Бактериальная инфекция
	Часто	Инвазивная грибковая инфекция Легочная инфекция
	Частота неизвестна	Абсцесс головного мозга Флегмона Сепсис
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна	Фебрильная нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипоальбуминемия Электролитные нарушения Гипергликемия
Психические нарушения	Неизвестно	Возбуждение Спутанность сознания Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль Нарушения со стороны нервной системы [не классифицированные в других разделах]
	Неизвестно	Кровоизлияние в мозг Энцефалопатия
Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна	Фибрилляция предсердий
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Легочное кровотечение
	Частота неизвестна	Дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота Рвота Диарея Стоматит
	Частота неизвестна	Желудочно-кишечное кровотечение Гипоплазия зубов*

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Веноокклюзионная болезнь печени
	Частота неизвестна	Желтуха Нарушения со стороны печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень часто	Геморрагический цистит**
	Часто	Нарушения со стороны почек
	Частота неизвестна	Олигурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Мукозит
	Частота неизвестна	Астения Отек Боль
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня билирубина Повышение уровня щелочной фосфатазы
	Часто	Повышение уровня креатинина
	Частота неизвестна	Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови Повышение уровня мочевой кислоты в крови Повышение уровня мочевины в крови Повышение уровня ГГТП Увеличение массы тела

* Регистрировались при пострегистрационном применении.

** Включает геморрагический цистит, вызванный вирусной инфекцией.

Дети

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом

Информация о нежелательных реакциях получена из клинических исследований у детей (n = 55). Серьезные токсические эффекты, включающие гепатотоксичность и токсические поражения дыхательной системы, считались ожидаемыми последствиями режима кондиционирования и проведения трансплантации.

Нарушения со стороны иммунной системы

Данные о частоте возникновения о-РТПХ были получены у пациентов с аллогенной трансплантацией (n = 28). о-РТПХ отмечалась в общей сложности у 14 пациентов (50 %). Частота о-РТПХ I–II степени составляла 46,4 % (13/28), а частота III–IV степени – 3,6 % (1/28). О хронической РТПХ сообщалось только в том случае, если она была причиной смерти: один пациент умер через 13 месяцев после трансплантации.

Инфекции и инвазии

Инфекции (подтвержденная и не подтвержденная документально фебрильная нейтропения) отмечались у 89 % пациентов (49/55). Легкая/умеренная лихорадка отмечалась у 76 % пациентов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Повышение уровня трансаминаз 3 степени отмечалось у 24 % пациентов.

Веноокклюзионная болезнь отмечалась у 15 % (4/27) и 7 % (2/28) пациентов с аутотрансплантацией и аллогенной трансплантацией соответственно. ВОБ не была тяжелой или летальной и разрешилась во всех случаях.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Основным токсическим эффектом является выраженная миелосупрессия и панцитопения, но также могут поражаться центральная нервная система, печень, легкие и желудочно-кишечный тракт.

Следует учитывать, что передозировка бусульфана также повысит экспозицию ДМА. У человека основными токсическими эффектами были гепатотоксичность и воздействие на центральную нервную систему (ЦНС). Изменения со стороны ЦНС предшествуют любым более серьезным нежелательным реакциям.

Лечение

Не существует антидота к бусульфану, кроме трансплантации клеток-предшественников гемопоэза. При отсутствии возможности трансплантации клеток-предшественников гемопоэза рекомендованная доза бусульфана будет являться чрезмерной дозой бусульфана. Следует осуществлять тщательный мониторинг гематологического статуса и проводить интенсивные поддерживающие мероприятия по медицинским показаниям.

Было два сообщения о том, что бусульфан диализуется, поэтому в случае передозировки необходимо рассмотреть возможность проведения гемодиализа. Поскольку бусульфан метаболизируется путем конъюгации с глутатионом, может быть рассмотрен вопрос о введении глутатиона.

Специфический антидот при передозировке ДМА не известен. В случае передозировки лечение будет включать общую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие соединения; алкилсульфонаты.

Код АТХ: L01AB01.

Механизм действия

Бусульфан является высокоактивным цитотоксическим препаратом и бифункциональным алкилирующим агентом. В водных средах высвобождение метансульфонатных групп приводит к образованию ионов карбония, которые могут алкилировать ДНК, что считается важным биологическим механизмом его цитотоксического действия.

Клиническая эффективность и безопасность

Бусульфан в комбинации с циклофосфамидом

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с циклофосфамидом в схеме ВuСy2 перед проведением стандартной аллогенной и/или аутологичной ТГСК получено в двух клинических исследованиях (ОМС-BUS-4 и ОМС-BUS-3).

Было проведено два проспективных, односторонних, открытых, неконтролируемых исследования фазы II у пациентов с заболеваниями крови, большинство из которых имели прогрессирующие заболевания или заболевания на поздних стадиях.

Заболевания включали: острый лейкоз после первой ремиссии при первом или последующем рецидиве, в первой ремиссии (высокий риск) или неэффективности индукции; хронический миелоидный лейкоз в хронической и прогрессирующей фазе; первичная рефрактерная или резистентная рецидивирующая болезнь Ходжкина или неходжкинская лимфома и миелодиспластический синдром.

Пациенты получали дозы 0,8 мг/кг бусульфана каждые 6 часов, всего 16 доз, с последующим применением циклофосфамида в дозе 60 мг/кг, один раз в день в течение двух дней (схема ВuСy2).

Основными показателями эффективности в этих исследованиях были: миелоабляция, приживление трансплантата, рецидивирование и выживаемость.

В обоих исследованиях все пациенты получали режим дозирования бусульфана 16/16. Ни один пациент не прекратил лечение из-за нежелательных реакций, связанных с применением бусульфана.

У всех пациентов наблюдалась выраженная миелосупрессия. Время до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составляло 13 дней (диапазон 9–29 дней) у пациентов после аллогенной трансплантации (ОМС-BUS-4) и 10 дней (диапазон 8–19 дней) у пациентов после аутологичной трансплантации (ОМС-BUS-3). У всех пригодных для оценки пациентов отмечалось приживление трансплантата. Не отмечалось первичного или вторичного отторжения трансплантата. Общая смертность и смертность без рецидивирования более чем через 100 дней после трансплантации составляла 13 % (8/61) и 10 % (6/61) у пациентов после аллогенной трансплантации соответственно. В течение того же периода у аутологичных реципиентов не отмечалось случаев смерти.

Бусульфан в комбинации с флударабином

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с флударабином перед проведением аллогенной ТГСК получено из обзора 7 опубликованных исследований с участием 731 пациента с миелоидными и лимфоидными гемобластозами, сообщавших о применении внутривенных инфузий бусульфана, вводимых один раз в день вместо четырех введений в день.

Пациенты получали режим кондиционирования, основанный на введении флударабина с последующим введением однократной суточной дозы 3,2 мг/кг бусульфана в течение 2 или 3 дней подряд. Общая доза бусульфана на одного пациента составила от 6,4 мг/кг до 9,6 мг/кг.

Комбинация ФВ обеспечивала достаточную миелоабляцию, модулируемую интенсивностью режима кондиционирования за счет изменения количества дней инфузии бусульфана. Показатели быстрого и полного приживления трансплантата у 80–100 % пациентов регистрировали в большинстве исследований. В большинстве публикаций сообщалось о полном донорском химеризме через 30 дней у 90–100 % пациентов. Долгосрочные результаты подтвердили, что эффективность сохранялась без неожиданных эффектов.

Получены данные недавно завершеного проспективного многоцентрового исследования фазы II, включавшего 80 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом различных гемобластозов, которые подвергались алло-ТГСК в сочетании с режимом кондиционирования сниженной интенсивности ФВ (3 дня бусульфана). В этом исследовании у всех пациентов, кроме одного, отмечалось приживление трансплантата, через медианное время, составляющее 15 дней (диапазон 10–23 дня), после алло-ТГСК. Совокупная частота восстановления нейтрофилов на 28 день составила 98,8 % (95 % ДИ 85,7–99,9 %). Приживление тромбоцитов происходило в среднем через медианное время, составляющее 9 дней (диапазон 1–16 дней), после алло-ТГСК.

Показатель общей выживаемости (ОВ) через 2 года составил 61,9 % (95 % ДИ 51,1–72,7 %). Через 2 года совокупная частота БРС составила 11,3 % (95 % ДИ 5,5–19,3 %), частота рецидивирования или прогрессирования после алло-ТГСК составила 43,8 % (95 % ДИ 31,1–55,7 %). Оценка Каплана-Мейера DFS (выживаемости без признаков заболевания) через 2 года составляла 49,9 % (95 % ДИ 32,6–72,7 %).

Дети

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с циклофосфамидом в схеме BuCy4, с мелфаланом в схеме BuMel перед проведением стандартной аллогенной и/или аутологичной ТГСК, получено в клиническом исследовании F60002 IN 101 G0.

Пациенты получали дозировку, указанную в разделе 4.2.

У всех пациентов наблюдалась выраженная миелосупрессия. Время до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ составляло 21 день (диапазон 12–47 дней) у пациентов после аллогенной трансплантации и 11 дней (диапазон 10–15 дней) у пациентов после аутологичной трансплантации. У всех детей отмечалось приживление трансплантата. Не отмечалось первичного или вторичного отторжения трансплантата. 93 % пациентов после аллогенной трансплантации демонстрировали полный химеризм. В течение первых 100 дней после трансплантации и до одного года после трансплантации не отмечалось случаев смерти, связанных с режимом лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Было проведено исследование фармакокинетики бусульфана. Представленная информация о биотрансформации и элиминации основана на бусульфане для перорального применения.

Абсорбция

Фармакокинетика бусульфана для внутривенного введения была исследована у 124 пригодных для оценки пациентов после внутривенной 2-часовой инфузии в общей сложности 16 доз в течение четырех дней. После внутривенной инфузии бусульфана достигается немедленная и полная доступность дозы. При сравнении концентраций в плазме крови у взрослых пациентов, получавших бусульфан перорально и внутривенно в дозах 1 мг/кг и 0,8 мг/кг соответственно, отмечалась схожая экспозиция. Низкая межиндивидуальная (коэффициент вариации (CV) = 21 %) и внутрииндивидуальная (CV = 12 %) вариабельность экспозиции бусульфана у пациентов была продемонстрирована при проведении популяционного фармакокинетического анализа у 102 пациентов.

Распределение

Конечный объем распределения V_z варьировался от 0,62 до 0,85 л/кг.

Концентрации бусульфана в спинномозговой жидкости сопоставимы с концентрациями в плазме крови, хотя эти концентрации, вероятно, недостаточны для противоопухолевой активности.

Обратимое связывание с белками плазмы составило около 7 %, в то время как необратимое связывание, в первую очередь с альбумином, составило около 32 %.

Биотрансформация

Бусульфан метаболизируется главным образом путем конъюгации с глутатионом (спонтанной и опосредованной глутатион-S-трансферазой). Конъюгат глутатиона далее метаболизируется в печени путем окисления. Считается, что ни один из метаболитов значительно не влияет ни на эффективность, ни на токсичность.

Элиминация

Общий клиренс в плазме крови составлял 2,25–2,74 мл/мин/кг. Конечный период полувыведения составлял от 2,8 до 3,9 часа.

Приблизительно 30 % введенной дозы экскретируется с мочой в течение 48 часов с 1 % неизмененного бусульфана. Элиминация с калом незначительна. Необратимое связывание с белками может объяснять неполное восстановление. Не исключается участие метаболитов длительного действия.

Линейность (нелинейность)

После внутривенного введения бусульфана в дозе до 1 мг/кг отмечалось дозопропорциональное увеличение экспозиции бусульфана.

По сравнению со схемой введения четыре раза в день схема введения один раз в день характеризуется более высокой максимальной концентрацией, отсутствием кумуляции препарата и периода отмывки (без концентрации циркулирующего бусульфана) между следующими друг за другом введениями. Обзор литературы позволяет провести сравнение

ФК серий, выполненных в рамках одного исследования или между исследованиями, и продемонстрировать неизменные дозозависимые параметры ФК независимо от дозировки или схемы введения. По-видимому, рекомендованная внутривенная доза бусульфана, вводимая либо в виде одиночной инфузии (3,2 мг/кг), либо в виде 4 отдельных инфузий (0,8 мг/кг), обеспечивала одинаковую ежедневную экспозицию в плазме с аналогичной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью. В результате контроль AUC бусульфана при внутривенном введении в пределах терапевтического диапазона не изменяется, и была продемонстрирована аналогичная целевая эффективность этих двух схем введения.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В литературных публикациях о бусульфане предлагается терапевтический диапазон AUC от 900 до 1500 мкмоль/л/мин на введение (эквивалент ежедневной экспозиции от 3600 до 6000 мкмоль/л/мин). Во время клинических исследований внутривенного введения бусульфана в дозе 0,80 мг/кг четыре раза в день, AUC у 90 % пациентов находилась ниже верхнего предела AUC (1500 мкмоль/л/мин) и у как минимум 80 % пациентов – в пределах целевого терапевтического диапазона (900–1500 мкмоль/л/мин). Аналогичный целевой показатель достигается при суточной экспозиции 3600–6000 мкмоль/л/мин после введения внутривенного бусульфана в дозе 3,2 мг/кг один раз в день.

Успешное приживление трансплантата, достигнутое у всех пациентов в период исследований II фазы, указывает на целесообразность целевых AUC. Возникновение ВОБ не было связано с чрезмерной экспозицией. ФК/ФД зависимость наблюдалась между стоматитом и AUC у пациентов после аутологичной трансплантации и между повышением уровня билирубина и AUC в объединенном анализе пациентов после аутологичной и аллогенной трансплантации.

Почечная недостаточность

Влияние нарушения функции почек на распределение бусульфана, который вводился внутривенно, не изучалось.

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на распределение бусульфана, который вводился внутривенно, не изучалось. Но риск гепатотоксичности в этой популяции пациентов может быть повышен.

Лица пожилого возраста

С учетом имеющихся данных о внутривенном введении бусульфана пациентам в возрасте старше 60 лет, не было получено доказательств влияния возраста на клиренс бусульфана.

Дети

У детей в возрасте от < 6 месяцев до 18 лет установлено постоянное изменение клиренса в диапазоне от 2,49 до 3,92 мл/мин/кг. Конечный период полувыведения варьировал от 2,26 до 2,52 часа.

Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность концентрации в плазме крови у пациентов составляла менее 20 % и 10 % соответственно.

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен в когорте из 205 детей, распределенных по массе тела (от 3,5 до 62,5 кг), биологическим характеристикам и характеристике заболевания (злокачественное и незлокачественное), а значит, репрезентативных высокой гетерогенности детей, подвергавшихся ТГСК. Это исследование продемонстрировало, что масса тела была основной ковариатой для объяснения вариабельности фармакокинетики бусульфана у детей по сравнению с площадью поверхности тела или возрастом.

Рекомендуемый режим дозирования для детей, подробно описанный в разделе 4.2, позволил 70–90 % детей с массой тела ≥ 9 кг достичь терапевтического диапазона (900–1500 мкмоль/л/мин). Однако более высокая вариабельность наблюдалась у детей с массой тела < 9 кг, что привело к тому, что 60 % детей достигли терапевтического диапазона (900–1500 мкмоль/л/мин). У 40 % детей с массой тела < 9 кг вне целевого диапазона AUC была равномерно распределена либо ниже, либо выше целевых пределов, то есть по 20 % < 900 и > 1500 мкмоль/л/мин после введения дозы 1 мг/кг. В связи с этим у детей с массой тела < 9 кг мониторинг концентрации бусульфана в плазме крови (терапевтический лекарственный мониторинг) с целью коррекции дозы может улучшить целевую эффективность бусульфана, особенно у грудных детей и новорожденных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

N,N-диметилацетамид

Макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6. Для введения бусульфана нельзя использовать шприцы из поликарбоната.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность при использовании после разведения была продемонстрирована в течение:

- 8 часов (включая время инфузии) после разведения в 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций при хранении при температуре 20 ± 5 °C;
- 12 часов после разведения в 5 % растворе декстрозы или 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций при хранении при температуре 2–8 °C с последующими 3 часами хранения при температуре 20 ± 5 °C (включая время инфузии).

С микробиологической точки зрения, если метод разведения не исключает риск микробной контаминации, препарат следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С).

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла (USP, тип I), укупоренные хлорбутиловыми резиновыми пробками, обжатыми комбинированными алюминиевыми колпачками с пластиковой крышечкой (flip-off).

По одному флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Приготовление бусульфана

Следует соблюдать процедуры, обеспечивающие надлежащее обращение с противоопухолевыми лекарственными препаратами и их утилизацию.

Все манипуляции, связанные с переносом препарата, требуют строгого соблюдения методов асептики, предпочтительно использовать защитный ламинарный бокс с вертикальным потоком воздуха.

Как и при использовании других цитотоксических препаратов, при приготовлении раствора препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ и работе с ним следует соблюдать осторожность:

- Рекомендуется использовать перчатки и защитную одежду.
- При попадании концентрата или разведенного препарата на кожу или слизистые оболочки, немедленно тщательно промойте их водой.

Расчет количества препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ, необходимого для разведения, и расчет количества растворителя

Перед применением препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ необходимо развести либо **0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций**, либо **5 % раствором декстрозы для инъекций**.

Количество растворителя должно превышать объем препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ в 10 раз таким образом, чтобы концентрация конечного раствора оставалась приблизительно 0,5 мг/мл.

Пример расчета количества препарата:

Для пациента с массой тела Y кг:

- Количество препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ

$$\frac{Y \text{ (кг)} \times D \text{ (мг/кг)}}{b \text{ (мг/мл)}} = A \text{ мл бусульфана, которые необходимо развести}$$

Y: масса тела пациента в кг

D: доза препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ (см. раздел 4.2)

Пример расчета количества растворителя:

A мл препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ $\times 10 = B$ мл растворителя

Для приготовления конечного раствора для инфузий добавьте (A) мл препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ в (B) мл растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций).

Приготовление раствора для инфузий

- Препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ должен быть приготовлен квалифицированным медицинским работником в стерильных условиях. **При работе с препаратом БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ нельзя использовать шприцы из поликарбоната.**
 - Необходимо извлечь из флакона рассчитанный объем препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ
 - Извлеченный из флакона раствор препарата следует ввести в инфузионный мешок (или шприц), который уже содержит рассчитанное количество выбранного растворителя. Всегда следует добавлять препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ в растворитель, а не растворитель в препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ. **Препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ нельзя вводить в инфузионный мешок, не содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций.**
- Разведенный раствор препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ необходимо тщательно перемешать, переворачивая его несколько раз.

После разведения 1 мл раствора для инфузий содержит 0,5 мг бусульфана.

Разведенный раствор препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ представляет собой бесцветный прозрачный раствор.

Инструкции по применению

- Перед каждой инфузией и после нее промойте систему постоянного катетера примерно 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или 5 % раствора декстрозы для инъекций.
- Оставшийся препарат не следует вводить струйно в систему для внутривенных инфузий, т. к. быстрая инфузия бусульфана не исследовалась и не рекомендуется.
- Всю назначенную дозу препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ следует вводить в течение двух или трех часов в зависимости от режима кондиционирования.
- Небольшие объемы препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ можно вводить в течение 2 часов с помощью электрических шприцев или инфузионных насосов. В этом случае следует использовать инфузионные системы с минимальным объемом первичного заполнения (т.е. 0,3–0,6 мл), первоначально заполненные раствором препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ до начала фактической инфузии препарата и затем промытые 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций или 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Препарат БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ нельзя вводить одновременно с другими растворами для внутривенного введения.

Препарат предназначен только для одноразового применения.

Следует использовать только прозрачный раствор без каких-либо механических включений.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РОССИЯ

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

safety@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

РОССИЯ

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

safety@gphc.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата БУСУЛЬФАН-ДЖИЭФСИ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.