

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Busilvex 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer contient 6 mg de busulfan (60 mg dans 10 ml).

Après dilution: 1 ml de solution contient 0,5 mg de busulfan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Busilvex suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible.

Busilvex suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.

4.2 Posologie et mode d'administration

Busilvex doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements de conditionnement avant greffe de CSH.

Busilvex est administré comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Posologie

Adultes

La dose et le schéma d'administration recommandés de Busilvex sont :

- 0,8 mg/kg de poids corporel (PC) de busulfan en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 16 doses
- suivie par 2 cycles de cyclophosphamide 60 mg/kg de poids corporel initiés au moins 24 heures après la 16^{ème} dose de Busilvex (voir rubrique 4.5)

Population pédiatrique (de 0 à 17 ans)

La posologie recommandée de Busilvex est la suivante:

<u>Poids corporel (kg)</u>	<u>dose de Busilvex (mg/kg)</u>
< 9	1.0
9 à < 16	1.2
16 à 23	1.1
> 23 à 34	0.95
> 34	0.8

Suivie par :

- 4 cycles de cyclophosphamide(BuCy4) à la dose de 50 mg/kg de poids corporel (PC) ou
 - une administration de 140 mg/m² de melphalan (BuMel).
- Initiés au moins 24 heures après la 16^{ème} dose de Busilvex (voir rubrique 4.5)

Busilvex est administré en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 16 administrations, préalablement au cyclophosphamide ou au melphalan et avant la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Patients obèses

Adultes

Pour les patients obèses, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel idéal ajusté (PCIA).

Le poids corporel idéal (PCI) est calculé comme suit:

PCI homme (kg) = 50 + 0,91×(taille en cm-152)

PCI femme (kg) = 45 + 0,91×(taille en cm-152)

Le poids corporel idéal ajusté (PCIA) est calculé comme suit:

PCIA = PCI + 0,25×(Poids corporel réel-(PCI))

Population pédiatrique

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents obèses ayant un indice de masse corporelle [Poids(kg)/taille(m²)] > 30 kg/m² jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles.

Patients ayant une insuffisance rénale

Busilvex n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois le busulfan étant modérément excrété dans l'urine, il n'est pas recommandé de modifier la posologie chez ces patients. Cependant des précautions sont recommandées (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Patients ayant une insuffisance hépatique

Busilvex ainsi que le busulfan n'ont pas été étudiés chez les patients insuffisants hépatiques. Des précautions sont recommandées tout particulièrement en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Des patients âgés de plus de 50 ans (n=23) ont été traités avec succès par Busilvex sans ajustement de dose. Une information limitée est disponible sur l'utilisation en toute sécurité du Busilvex chez les patients âgés de plus de 60 ans. On peut utiliser la même dose chez les personnes âgées que chez les adultes (< 50 ans) (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Busilvex doit être dilué avant administration.

La concentration finale du produit dilué doit être approximativement de 0,5 mg/ml de busulfan.

Busilvex doit être administré par perfusion intraveineuse à l'aide d'un cathéter veineux central.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Busilvex ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide, *bolus* ou injection périphérique.

Tous les patients doivent recevoir systématiquement une prophylaxie anti-convulsivante afin de prévenir la survenue de convulsions rapportées lors de l'utilisation de fortes doses de busulfan. Il est recommandé d'administrer les anticonvulsivants 12 h avant l'administration de Busilvex et jusqu'à 24 h après la dernière dose de Busilvex.

Dans les études chez l'adulte et chez l'enfant, les patients ont reçu de la phénytoïne ou des benzodiazépines comme traitement prophylactique anti-convulsivant (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les antiémétiques doivent être administrés suivant les pratiques locales en vigueur avant la 1^{ère} dose de Busilvex et au cours de son administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une myélosuppression profonde rapportée chez tous les patients traités par Busilvex à la posologie recommandée est une conséquence du traitement. Peuvent se produire : une neutropénie sévère, une thrombocytopénie, une anémie ou toute association de ces effets. Un contrôle fréquent de l'héogramme s'impose durant le traitement, avec détermination de la numération-formule sanguine et des plaquettes, et ce jusqu'au retour à la normale.

Un traitement anti-infectieux prophylactique ou curatif (infections bactérienne, fongique et/ou virale) doit être envisagé pour la prévention ou le traitement des infections pendant la période de neutropénie. Des transfusions de culots globulaires et/ou de plaquettes ainsi que l'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique tel que le facteur de croissance granulocytaire G-CSF doivent être pratiquées suivant l'indication médicale.

Chez l'adulte, en médiane, 4 jours après la greffe, 100% des patients ont présenté une neutropénie ($PN < 0,5 \cdot 10^9/l$, avec une durée médiane de la neutropénie de 6 et 9 jours respectivement après autogreffe et allogreffe). Le retour du nombre absolu de neutrophiles à une valeur $> 0,5 \cdot 10^9/l$ est observé entre les 10^{ème} et 13^{ème} jours (en valeur médiane) respectivement après l'autogreffe et l'allogreffe.

Une thrombocytopénie (avec plaquettes $< 25 \cdot 10^9/l$ ou nécessitant une transfusion plaquettaire) survient en médiane vers le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour post-greffe chez 98% des patients.
Une anémie (hémoglobine $< 8,0$ g/dl) a été constatée chez 69% des patients.

Dans la population pédiatrique, en médiane, 3 jours après la greffe, 100% des patients ont présenté une neutropénie ($PN < 0,5 \cdot 10^9/l$) qui a duré 5 jours après autogreffe et 18,5 jours après allogreffe. Chez l'enfant, une thrombocytopénie (avec plaquettes $< 25 \cdot 10^9/l$ ou nécessitant une transfusion plaquettaire) est survenue chez 100% des patients. Une anémie (hémoglobine $< 8,0$ g/dl) a été observée chez 100% des patients.

Chez les enfants de moins de 9 kg, un suivi thérapeutique sur la base des concentrations plasmatiques de busulfan peut être envisagé au cas par cas, en particulier chez les très jeunes enfants et les nouveaux-nés (voir rubrique 5.2)

Les patients ayant une anémie de Fanconi présentent une hypersensibilité aux agents alkylants qui entraînent des pontages inter et intra bras de l'ADN.

Il existe une expérience clinique limitée de l'utilisation du busulfan comme agent de conditionnement avant la greffe de CSH chez les enfants ayant une anémie de Fanconi. Par conséquent, Busilvex doit être utilisé avec précaution chez ce type de patients.

Chez l'insuffisant hépatique, Busilvex ainsi que le busulfan n'ont pas été étudiés. Le busulfan étant principalement métabolisé par le foie, son utilisation doit s'entourer de précautions chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance de la fonction hépatique et particulièrement en cas d'insuffisance hépatique sévère. Durant le traitement de ces patients, il est recommandé de contrôler régulièrement les transaminases sériques, les phosphatases alcalines et la bilirubine durant les 28 jours suivant la greffe afin de détecter précocement tous signes d'hépatotoxicité.

La maladie veino-occlusive hépatique (MVO) est une complication majeure pouvant survenir pendant le traitement avec Busilvex. Le risque est accru chez les patients ayant été préalablement traités par

radiothérapie, par 3 cycles de chimiothérapie ou plus, ou ayant un antécédent de greffe médullaire (voir rubrique 4.8).

Le paracétamol pouvant diminuer le métabolisme du busulfan, il doit être utilisé avec prudence quand il est administré dans les 72 heures avant ou en même temps que Busilvex (voir rubrique 4.5).

Dans les études cliniques, aucun patient traité n'a présenté de tamponnade cardiaque ou autres toxicités cardiaques spécifiques pouvant être attribuées à Busilvex. Toutefois, la fonction cardiaque doit être contrôlée régulièrement chez les patients recevant Busilvex (voir rubrique 4.8).

La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë suivi d'une défaillance respiratoire associée à une fibrose pulmonaire interstitielle a été rapportée chez un patient au cours d'une des études Busilvex. Le patient est décédé sans que l'étiologie du décès n'ait été identifiée. Le busulfan pourrait induire une toxicité pulmonaire s'ajoutant aux effets d'autres agents cytotoxiques. Une attention particulière doit donc être portée aux troubles pulmonaires chez les patients ayant des antécédents d'irradiation médiastinale ou pulmonaire (voir rubrique 4.8).

La fonction rénale doit être périodiquement contrôlée pendant le traitement avec Busilvex (voir rubrique 4.8).

Des convulsions ont été rapportées au cours de traitement par de fortes doses de busulfan. Une attention particulière doit être portée lors de l'administration de la dose recommandée de Busilvex chez les patients ayant des antécédents de convulsions. Les patients doivent recevoir une prophylaxie adéquate par des anti-convulsivants efficaces. Dans les études menées chez l'adulte et l'enfant, les données avec Busilvex ont été obtenues avec l'utilisation concomitante de phénytoïne ou de benzodiazépines pour la prévention des convulsions. Les effets de ces anticonvulsivants sur la pharmacocinétique du busulfan ont été étudiés dans une étude de Phase 2 (voir rubrique 4.5).

Le risque accru de développer une tumeur secondaire au traitement doit être expliqué au patient. Sur la base des données chez l'homme, le busulfan a été classé par l'Agence Internationale de Recherche Contre le Cancer (IARC) parmi les substances carcinogènes humaines. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a reconnu une relation de causalité entre l'exposition au busulfan et la survenue de cancers. Certains patients leucémiques traités avec du busulfan ont développé plusieurs anomalies cytologiques différentes et certains d'entre eux des carcinomes. Le busulfan semble être leucémogène.

Fertilité:

Le busulfan peut diminuer la fertilité. Compte tenu de la probable stérilité liée au traitement avec Busilvex, il est conseillé aux hommes traités de ne pas concevoir d'enfant pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement, et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'être traités. La suppression de la fonction ovarienne et des aménorrhées accompagnées de symptômes de la ménopause surviennent fréquemment chez les patientes pré-ménopausées. Chez une pré-adolescente, le traitement par le busulfan a inhibé la puberté suite à l'arrêt de l'ovulation. Des cas d'impuissance, de stérilité masculine, d'azoospermie et d'atrophie testiculaire ont été rapportés. Le solvant, diméthylacétamide (DMA) peut aussi diminuer la fertilité. Le DMA diminue la fertilité chez les rongeurs mâles et femelles (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer l'interaction pharmacocinétique entre le busulfan intraveineux et l'itraconazole. Selon la littérature, chez l'adulte, l'administration d'itraconazole chez des patients recevant de fortes doses de busulfan peut diminuer la clairance du busulfan. Les patients recevant des traitements antifongiques prophylactiques à base d'itraconazole doivent être surveillés afin de détecter les signes de toxicité due au busulfan intraveineux.

La littérature, chez l'adulte, rapporte que l'utilisation de kétobemidone (analgésique) pourrait être associée à des concentrations plus élevées de busulfan. L'association de ces deux médicaments doit donc s'accompagner d'une attention particulière.

Chez l'adulte, dans le cadre du protocole BuCy2, il a été rapporté que l'intervalle de temps entre la dernière administration orale de busulfan et la première administration de cyclophosphamide peut influencer la survenue de toxicités. L'incidence de la MVO et d'autres toxicités reliées au protocole d'administration est réduite lorsque le délai entre la dernière dose de busulfan oral et la première dose de cyclophosphamide est supérieur à 24 heures.

En pédiatrie, dans le cadre du protocole BuMel, il a été rapporté que l'administration de Melphalan moins de 24 h après la dernière dose de busulfan orale peut influencer la survenue de toxicités.

Le paracétamol est décrit comme pouvant diminuer les taux de glutathion dans le sang et les tissus, et peut par conséquent diminuer la clairance du busulfan quand il est associé (voir rubrique 4.4).

La phénytoïne ou les benzodiazépines ont été administrées en prévention des convulsions chez les patients inclus dans les études cliniques avec busulfan intraveineux (voir rubrique 4.2 et 4.4). Il a été rapporté que l'association de phénytoïne avec de fortes doses de busulfan oral augmente la clairance du busulfan par un effet inducteur des enzymes glutathion-S-transférases alors qu'aucune interaction n'a été décrite avec l'utilisation des benzodiazépines telles que le diazépam, le clonazépam ou le lorazépam lorsque ces dernières sont utilisées en prévention des convulsions dues au busulfan oral.

Aucune preuve d'un effet inducteur de la phénytoïne n'a été observée avec l'utilisation du Busilvex. Une étude clinique de phase II a été conduite afin d'évaluer l'influence de la prophylaxie anti-convulsivante sur la pharmacocinétique du busulfan après administration intraveineuse. Dans cette étude, 24 patients ont reçu du clonazépam (perfusion continue en I.V. de 0,025-0,03 mg/kg/j) comme traitement anticonvulsivant et les données pharmacocinétiques collectées chez ces patients ont été comparées aux données historiques collectées chez les patients traités avec la phénytoïne. Les résultats obtenus selon une approche de pharmacocinétique de population n'indiquent pas de différence de la clairance du busulfan entre le groupe traité au clonazépam et celui traité avec la phénytoïne. Par conséquent, les expositions plasmatiques au busulfan intraveineux étaient similaires quelque soit le type de prophylaxie anti-convulsivante utilisé.

Le busulfan a été associé avec le fluconazole (agent antifongique) ou les anti-émétiques 5-HT₃ tels que l'ondansétron ou le granisétron et aucune interaction n'a été observée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La greffe de CSH est contre-indiquée chez la femme enceinte ; par conséquent Busilvex est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (embryopathies létales et malformations chez le fœtus) (voir rubrique 5.3).

Les données sur l'utilisation soit du busulfan soit du DMA chez la femme enceinte sont limitées ou inexistantes. Quelques cas d'anomalies congénitales non obligatoirement attribuables à la substance active ont été rapportés avec de faibles doses de busulfan. L'exposition au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse pourrait être associé à un retard de développement intra-utérin.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le busulfan et le DMA sont excrétés dans le lait maternel. En raison du potentiel tumorigène démontré du busulfan chez l'homme et l'animal, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Busilvex.

Fécondité

Le busulfan et le DMA peuvent diminuer la fertilité chez l'homme et chez la femme. C'est pourquoi, il est conseillé de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'être traités compte tenu de la probable stérilité irréversible liée au traitement avec Busilvex (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables chez l'adulte :

Les informations sur les effets secondaires sont issues de 2 essais cliniques Busilvex (n=103). Les toxicités sévères concernent les fonctions hématologique, hépatique et respiratoire. Elles sont considérées comme des conséquences attendues lors du conditionnement et du déroulement des greffes de CSH. Sont également incluses: les infections et la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), qui bien que non directement liées à Busilvex, sont les causes majeures de morbidité et de mortalité, spécialement dans les greffes de CSH allogéniques.

Troubles du système sanguin et lymphatique

La myélosuppression et l'immunosuppression sont les effets thérapeutiques attendus du conditionnement de la greffe de CSH. Tous les patients ont présenté une profonde cytopénie: leucopénie 96%, thrombocytopénie 94% et anémie 88%.

La médiane de survenue de la neutropénie est de 4 jours, quelque soit le type de greffe (allogénique et autologue). La durée médiane de la neutropénie est de 6 et 9 jours respectivement chez les patients ayant reçu une greffe autologue et allogénique.

Trouble du système immunitaire

Les données sur l'incidence de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) sont issues de l'étude OMC-BUS-4 (allogénique) (n = 61). Un total de 11 patients (18%) a présenté un épisode aigu. L'incidence de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte de grade I-II était de 13% (8/61) tandis que l'incidence des grades III-IV était de 5% (3/61). La réaction aiguë du greffon contre l'hôte a été évaluée comme grave chez 3 patients. Seuls les cas graves ou ayant entraîné le décès suite à une réaction chronique du greffon contre l'hôte ont été rapportés. Trois patients en sont décédés.

Infections

39% des patients (40/103) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'infection, parmi lesquels 83% (33/40) des infections étaient faibles ou modérées. La pneumonie a été fatale dans 1% des cas (1/103) et a représenté une menace pour le pronostic vital chez 3% des patients. D'autres infections ont été considérées comme sévères pour 3% des patients.

Des fièvres ont été rapportées chez 87% des patients, de sévérité faible/modérée dans 84% et grave dans 3%.

47% des patients ont présenté des frissons d'intensité faible à modérée (46%) et sévère (1%).

Troubles hépato-biliaires

15% des événements indésirables graves relevaient d'une toxicité hépatique. La MVO est reconnue comme une complication potentielle du conditionnement des greffes de CSH. Six des 103 patients (6%) ont présenté une maladie veino-occlusive. Une MVO est survenue chez 8,2% (5/61) des patients ayant reçu une allogreffe (fatale pour 2 patients) et chez 2,5% (1/42) des patients ayant reçu une autogreffe. Des augmentations de la bilirubine (n=3) et des ASAT (n=1) ont aussi été observées. Parmi les 4 patients ayant présenté des signes graves d'hépatotoxicité, 2 ont développé une MVO.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Dans les essais cliniques avec Busilvex, un patient est décédé suite à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ayant entraîné une insuffisance respiratoire associée à une fibrose pulmonaire interstitielle.

Effets indésirables dans la population pédiatrique :

Les informations sur les effets secondaires sont issues de l'essai clinique réalisé en pédiatrie (n=55). Les toxicités sévères concernant les fonctions hépatique et respiratoire, ont été considérées comme des conséquences attendues du conditionnement et de la greffe de CSH.

Trouble du système immunitaire

Les données sur l'incidence de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) sont issues de l'étude chez les patients allogéniques (n = 28). Un total de 14 patients (50%) ont présenté une réaction aiguë (a-GVHD). L'incidence de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte de grade I-II était de 46,4% (13/28) tandis que l'incidence des grades III-IV était de 3,6% (1/28). Seules les réactions chroniques du greffon contre l'hôte ayant entraîné le décès du patient ont été rapportées : un patient est décédé 13 mois après la greffe.

Infections

89% des patients (49/55) ont présenté des infections (neutropénie fébrile documentée ou non). Des fièvres faibles ou modérées ont été rapportées chez 76% des patients.

Troubles hépato-biliaires

Une augmentation des transaminases de Grade 3 a été rapportée chez 24% des patients. Une maladie veino-occlusive (MVO) est survenue chez 7% (2/28) des patients ayant reçu une allogreffe et chez 15% (4/27) des patients ayant reçu une autogreffe. Les MVO observées n'ont jamais été ni sévères ni mortelles et ont été réversibles dans tous les cas.

Les effets indésirables observés chez l'adulte et l'enfant, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous: ils sont classés par organe et par ordre de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets secondaires sont présentés par ordre décroissant de sévérité. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000, < 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminée
Infections et infestations	Rhinite Pharyngite			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Thrombocytopénie Neutropénie fébrile Anémie Pancytopenie			
Affections du système immunitaire	Réaction allergique			
Affections endocriniennes				Hypogonadisme **

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hyperglycémie Hypocalcémie Hypokaliémie Hypomagnésémie Hypophosphatémie	Hyponatrémie		
Affections psychiatriques	Anxiété Dépression Insomnie	Confusion	Delirium Nervosité Hallucination Agitation	
Affections du système nerveux	Maux de tête Vertiges		Crise convulsive Encéphalopathie Hémorragie cérébrale	
Affections oculaires				Cataracte Amincissement de la cornée Altérations du cristallin ***
Affections cardiaques	Tachycardie	Arythmie Fibrillation auriculaire Cardiomégalie Epanchement péricardique Péricardite	Extrasystoles ventriculaires Bradycardie	
Affections vasculaires	Hypertension Hypotension Thrombose Vasodilatation		Thrombose de l'artère fémorale Syndrome de fuite capillaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Epistaxis Toux Hoquet	Hyperventilation Insuffisance respiratoire Hémorragie alvéolaire Asthme Atélectasie Epanchement pleural	Hypoxie	
Affections gastro-intestinales	Stomatite Diarrhée Douleurs abdominales Nausée Vomissement Dyspepsie Ascites Constipation Gêne anale	Hématémèse Iléus Oesophagite	Hémorragie gastro-intestinale	

Affections hépatobiliaires	Hépatomégalie Ictère	Maladie veino-occlusive hépatique*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané Prurit Alopécie	Desquamation Erythème Modification de la pigmentation		
Affections musculo-squelettiques, et systémiques	Myalgie Douleur dorsale Arthralgie			
Affections des reins et des voies urinaires	Dysurie Oligurie	Hématurie Insuffisance rénale modérée		
Affections des organes de reproduction et du sein				Ménopause prématurée Insuffisance ovarienne**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Frissons Fièvre Douleur thoracique Oedème Oedème généralisé Douleur Douleur ou inflammation au Site d'injection Mucite			
Investigations	Augmentation des transaminases, Augmentation de la bilirubine, Augmentation des GGT, Augmentation des phosphatases alcalines sanguines Prise de poids Bruits anormaux à l'auscultation cardio-respiratoire Elévation de la créatinine	Augmentation de l'urée sanguine Diminution de la fraction d'éjection		

* La maladie veino-occlusive hépatique est plus fréquente chez la population pédiatrique

** observé en post AMM avec busulfan IV

*** observé en post AMM avec busulfan oral

4.9 Surdosage

Le principal effet toxique est une myélosuppression à l'origine d'une pancytopenie mais le système nerveux central, le foie, les poumons et le tractus gastro-intestinal peuvent aussi être atteints.

Il n'y a aucun antidote connu du Busilvex autre que la greffe de CSH. En l'absence de greffe de CSH, la dose recommandée de Busilvex constitue un surdosage en busulfan. Les paramètres hématologiques doivent être rigoureusement contrôlés et des mesures de prise en charge doivent être mises en place. Il a été rapporté dans deux cas que le busulfan était dialysable. De ce fait, en cas de surdosage, la dialyse doit être envisagée.

Le busulfan étant métabolisé par conjugaison avec le glutathion, l'administration de glutathion pourrait être envisagée.

L'augmentation de l'exposition au DMA, en cas de surdosage en Busilvex, doit être considérée. Chez l'homme, les principaux effets toxiques du DMA sont l'hépatotoxicité et les effets sur le système nerveux central (SNC). Les modifications du SNC précèdent tous les effets indésirables les plus graves. On ne connaît pas d'antidote spécifique au surdosage en DMA et sa prise en charge s'accompagne de mesures générales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe Pharmacothérapeutique: Alkyl sulfonates, ATC Code : L01AB01

Mécanisme d'action

Busilvex est un agent cytotoxique puissant et un agent alkylant bifonctionnel. En milieu aqueux, la libération des groupes méthanesulfonate produit des ions carbonium qui peuvent alkyler l'ADN, mécanisme biologique présumé de l'effet cytotoxique.

Efficacité et sécurité clinique

Les données de tolérance et d'efficacité du Busilvex en association avec le cyclophosphamide selon le protocole BuCy2, administrés avant autogreffe et/ou allogreffe conventionnelle de CSH sont issues de deux études cliniques (OMC-BUS 4 et OMC-BUS 3).

Deux études ouvertes prospectives de phase II, non randomisées, non contrôlées ont été réalisées chez des patients présentant des hémopathies, la majorité d'entre eux ayant une maladie à un stade avancé.

Les hémopathies incluait des leucémies aiguës au delà de la première rémission, après une ou plusieurs rechutes, en première rémission (risque élevé), ou après échec d'induction; des leucémies myéloïdes en phase chronique ou à des stades avancés, des maladies de Hodgkin ou des lymphomes non-Hodgkiniens réfractaires primaires, ou en rechute chimiorésistante et des syndromes myélodysplasiques.

Les patients ont reçu des doses de 0,8 mg/kg de busulfan toutes les 6 heures, soit un total de 16 administrations suivies par 60 mg/kg de cyclophosphamide une fois par jour pendant 2 jours (BuCy2). Les critères primaires d'efficacité dans ces études étaient la myéloablation, la greffe, la rechute et la survie.

Dans les deux études, tous les patients ont reçu toutes les doses de Busilvex (16/16). Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables liés à Busilvex.

Tous les patients ont présenté une myélosuppression profonde. Le temps nécessaire pour atteindre le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) supérieur à $0,5 \times 10^9/l$ a été de 13 jours (variant entre 9 et 29 jours) dans le cas des allogreffes (OMC-BUS 4) et de 10 jours (variant entre 8 et 19 jours) dans le cas des autogreffes (OMC-BUS 3). Une prise de greffe a été observée chez tous les patients évaluable. Aucun rejet primaire ou secondaire n'a été constaté chez les patients. Chez les patients ayant reçu une allogreffe, les taux de mortalité totale et de mortalité non liée à la maladie après plus de 100 jours post greffe étaient respectivement de 13% (8/61) et 10% (6/61). Durant la même période, il n'y a pas eu de cas de décès chez les patients autogreffés.

Population pédiatrique

Les données de tolérance et d'efficacité du Busilvex en association avec le cyclophosphamide selon le protocole BuCy4 ou en association avec le melphalan selon le protocole BuMel, administrés avant autogreffe et/ou allogreffe conventionnelle de CSH sont issues de l'étude F60002 IN101 G0.

Les patients ont reçu les doses mentionnées à la rubrique 4.2.

Tous les patients ont présenté une myélosuppression profonde. Le temps nécessaire pour atteindre le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) supérieur à $0,5 \times 10^9/l$ a été de 21 jours (variant entre 12 et 47 jours) dans le cas des allogreffes et de 11 jours (variant entre 10 et 15 jours) dans le cas des autogreffes. Une prise de greffe a observée chez tous les enfants. Aucun rejet primaire ou secondaire n'a été constaté chez les patients. 93% des patients allogreffés ont présenté un chimérisme complet. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement durant les 100 jours après la greffe et jusqu'à un an après la greffe.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du Busilvex a été étudiée. Les informations spécifiques relatives au métabolisme et à l'élimination sont basées sur les données du busulfan oral.

Pharmacocinétique chez l'adulte

Absorption

La pharmacocinétique de busulfan intraveineux a été étudiée chez 124 patients évaluables après l'administration sur 4 jours de 16 doses en perfusion de 2 heures.

Après perfusion intraveineuse de busulfan, la biodisponibilité est immédiate et complète. Les expositions plasmatiques sont comparables chez les patients adultes ayant reçu du busulfan oral et du busulfan intraveineux respectivement aux doses de 1 mg/kg et 0,8 mg/kg. Une analyse de pharmacocinétique de population effectuée sur 102 patients indique une faible variabilité inter-patient (CV = 21%) et intra-patient (CV = 12%) de l'exposition.

Distribution

Le volume de distribution de la phase terminale (V_z) varie entre 0,62 et 0,85 l/kg.

Les concentrations de busulfan dans le liquide céphalorachidien sont comparables à celles observées dans le plasma bien que ces concentrations soient probablement insuffisantes pour avoir une activité anti-tumorale.

La liaison réversible aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 7%. La liaison irréversible, principalement à l'albumine, est de 32%.

Biotransformation

Le busulfan est métabolisé principalement par conjugaison au glutathion (spontanément et par la glutathion-S-transférase). Le glutathion conjugué est ensuite métabolisé dans le foie par oxydation. Aucun des métabolites ne semble contribuer significativement à l'efficacité et à la toxicité.

Élimination

La clairance totale varie de 2,25 à 2,74 ml/minute/kg. La demi-vie d'élimination varie de 2,8 à 3,9 heures. Approximativement 30% de la dose administrée est excrétée dans les urines pendant 48 h dont environ 1% sous forme inchangée. Des quantités négligeables sont retrouvées dans les fèces. La liaison irréversible aux protéines peut expliquer un bilan d'élimination incomplet. La contribution de métabolites lents n'est pas exclue.

Linéarité

Il a été démontré que l'exposition au busulfan augmentait de façon proportionnelle à la dose après administration intraveineuse de busulfan jusqu'à 1 mg/kg.

Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

La littérature du busulfan suggère une fenêtre thérapeutique située entre 900 et 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minute}$ pour l'exposition plasmatique (AUC).

Pendant les études cliniques avec busulfan intraveineux, 90% des patients avaient une exposition (AUC) < 1500 µmol/L minute et au moins 80% des AUC étaient dans la fenêtre thérapeutique recherchée (900-1500 µmol/L minute).

Populations spéciales

Insuffisance rénale et hépatique

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du busulfan intraveineux n'ont pas été évalués.

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du busulfan intraveineux n'ont pas été évalués.

Cependant, il n'est pas exclu que le risque de toxicité hépatique puisse être accru dans cette population.

Les données disponibles de busulfan intraveineux chez les patients de plus de 60 ans ne montrent pas un effet lié à l'âge sur la clairance.

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique

Il a été établi que la clairance varie de manière continue de 2,49 à 3,92 ml/minute/kg chez l'enfant de moins de 6 mois jusqu'à 17 ans. La demi-vie d'élimination varie de 2,26 à 2,52 h.

Les variabilités inter et intra-patient de l'exposition plasmatique sont respectivement inférieures à 20% et à 10%.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée dans une cohorte de 205 patients dont les poids (3,5 à 62,5 kg), les caractéristiques biologiques et les pathologies sont représentatifs de l'hétérogénéité des patients subissant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Cette étude a démontré que le poids est la covariable principale et prédominante sur l'âge ou la surface corporelle pour expliquer la variabilité pharmacocinétique du busulfan.

La dose recommandée chez l'enfant, détaillée à la rubrique 4.2., a permis d'atteindre la cible thérapeutique (900-1500 µmol/L.minute) chez 70 à 90 % des patients ≥ 9 kg. Cependant, chez les enfants < 9 kg, une plus forte variabilité pharmacocinétique a été observée conduisant à un pourcentage plus faible de patients (60%) atteignant la fenêtre thérapeutique. Pour les 40% de patients en dehors de la cible, les AUC sont uniformément distribuées en dessous et au dessus des limites ciblées, après une dose de 1 mg/kg, (20 % < 900 et 20% > 1500 µmol/L.minute). A cet égard, pour les enfants < 9 kg, un suivi des concentrations plasmatiques de busulfan pour ajuster les doses peut améliorer la performance de ciblage, en particulier chez les très jeunes enfants et les nouveaux nés.

Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

La prise de greffe a été obtenue avec succès chez tous les patients inclus dans l'étude de phase II; ceci illustre le bon contrôle des AUCs dans la fenêtre ciblée. La survenue de MVO n'a pas été corrélée à une sur-exposition plasmatique. Une relation PK/PD a été observée entre la sévérité des stomatites et l'augmentation des AUCs chez les patients autogreffés. Une analyse combinée des patients auto et allogreffés a montré une relation PK/PD entre l'augmentation de la bilirubine totale plasmatique et celle des AUCs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Busulfan est mutagène et clastogène. Le busulfan s'est révélé être mutagène sur *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* et barley. Le busulfan induit des aberrations chromosomiques *in vitro* (cellules de rongeurs et humaines) et *in vivo* (rongeurs et humains). Des aberrations chromosomiques variées ont été observées sur des cellules de patients recevant du busulfan oral.

Le busulfan appartient à une classe de produits potentiellement carcinogènes compte tenu de leur mécanisme d'action. En raison des données obtenues chez l'Homme, le busulfan a été classé parmi les substances carcinogènes humaines par l'IARC. L'OMS reconnaît une relation de causalité entre l'exposition au busulfan et la survenue de cancers. Les données disponibles chez l'animal confirment le potentiel carcinogène du busulfan. L'administration intraveineuse de busulfan à la souris accroît significativement l'incidence de tumeurs du thymus et des ovaires.

Le busulfan est tératogène chez le rat, la souris et le lapin. Les malformations et les anomalies observées incluent des modifications significatives sur le système musculaire et le squelette, sur la prise de poids et de taille. Chez les rates gestantes, le busulfan induit une stérilité chez la progéniture mâle et femelle causée par l'absence de cellules germinales dans les testicules et les ovaires. Il a été montré que le busulfan provoque une stérilité chez les rongeurs. Le busulfan déplete les oocytes de la rate et induit une stérilité chez le rat mâle et le hamster.

Des doses répétées de DMA entraînent des signes de toxicité hépatique avec en premier lieu des augmentations des enzymes sériques suivies de modifications histopathologiques des hépatocytes. Des doses plus élevées peuvent être à l'origine de nécroses hépatiques et des altérations du foie peuvent être observées suite à des expositions fortes et uniques.

Le DMA est tératogène chez le rat. Des doses de 400 mg/kg/jour de DMA administrées pendant l'organogenèse ont causé des anomalies significatives du développement. Les malformations incluaient des anomalies graves du cœur et/ou des anomalies majeures des vaisseaux: persistance anormale du canal artériel, absence du canal artériel de Botal, rétrécissement du tronc et des artères pulmonaires, anomalies intraventriculaires cardiaques. D'autres anomalies fréquentes incluent: une fente palatine, un épanchement dans toutes les cavités et des anomalies des vertèbres et des côtes. Le DMA diminue la fertilité chez le rongeur mâle et femelle. Une dose S.C. unique de 2,2 g/kg administrée au jour 4 de la gestation provoque l'interruption de la grossesse chez 100% des hamsters traités. Chez le rat, une dose journalière de DMA de 450 mg/kg administrée pendant 9 jours a provoqué une spermatogenèse inactive.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diméthylacétamide
Macrogol 400.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas utiliser de seringue en polycarbonate avec Busilvex.

6.3 Durée de conservation

Flacons: 3 ans

Solution diluée:

La stabilité chimique et physique après dilution dans une solution pour perfusion de glucose à 5% ou une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) a été démontrée pendant:

- 8 heures (temps de perfusion inclus) après dilution conservée à 20 °C ± 5 °C.
- 12 heures après dilution conservée à 2°C – 8°C suivies par 3 heures conservée à 20 °C ± 5 °C (temps de perfusion inclus).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Si le produit dilué n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation, relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Elles ne devraient normalement pas dépasser les durées mentionnées ci-dessus lorsque la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler la solution diluée.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution à diluer pour perfusion dans des flacons de verre transparent (type I) avec un bouchon en élastomère butyle serti d'une capsule en aluminium avec un opercule violet.

Présentation: boîte de 8 (2 boîtes de 4) flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de Busilvex

Les procédures habituelles pour la manipulation et la destruction des médicaments anticancéreux doivent être observées.

La préparation de la solution de Busilvex doit être réalisée dans des conditions strictes d'asepsie, de préférence sous une hotte de sécurité à flux laminaire vertical.

Comme pour les autres cytotoxiques, la manipulation et la préparation de la solution de Busilvex exigent des précautions.

- Le port de gants et d'un équipement de protection est recommandé.
- Si Busilvex ou la solution diluée de Busilvex entre en contact avec la peau ou les muqueuses, lavez celle(s)-ci immédiatement avec de grandes quantités d'eau.

Calcul de la quantité de Busilvex à diluer et du soluté pour perfusion

Busilvex doit être dilué avant usage soit avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) soit avec une solution pour perfusion de glucose à 5%.

La quantité de soluté pour perfusion doit correspondre à 10 fois le volume de Busilvex assurant une concentration finale en busulfan d'approximativement 0,5 mg/ml.

La quantité de Busilvex et de soluté à administrer doit être calculée comme suit:

Pour un patient de Y kg de poids corporel:

- Quantité de Busilvex

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml de Busilvex à diluer}$$

Y: poids corporel du patient en kg

D : dose de Busilvex (voir rubrique 4.2)

- Quantité de soluté

$$(A \text{ ml Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml de soluté}$$

Pour préparer la solution finale pour perfusion, ajouter (A) ml de Busilvex à (B) ml de soluté pour perfusion (solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou solution pour perfusion de glucose à 5%).

Préparation de la solution à perfuser

- Busilvex doit être préparé par un professionnel de santé dans des conditions stériles. A l'aide d'une seringue qui n'est pas en polycarbonate et munie d'une aiguille
 - la quantité calculée de Busilvex doit être prélevé du flacon.
 - le contenu de la seringue doit être injecté dans une poche pour usage intraveineux (ou une seringue) qui contient déjà la quantité calculée du soluté choisi. Busilvex doit toujours être ajouté au soluté pour perfusion et non le soluté pour perfusion au Busilvex. Busilvex ne doit pas être mis dans une poche pour usage intraveineux qui ne contient ni solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ni solution pour perfusion de glucose à 5%.
- La solution diluée doit être mélangée minutieusement en retournant plusieurs fois la poche ou la seringue.

Après dilution, 1 ml de solution pour perfusion contient 0,5 mg de busulfan.

La solution reconstituée de Busilvex est claire et incolore.

Instructions pour l'utilisation

Avant et suivant chaque perfusion, rincez le cathéter avec environ 5 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution pour perfusion de glucose à 5%.

Le produit résiduel de la tubulure ne doit pas être injecté rapidement. La perfusion rapide de Busilvex n'ayant pas été testée, elle n'est donc pas recommandée.

La dose prescrite de Busilvex doit être entièrement administrée en 2 heures.

Des petits volumes peuvent être injectés en 2 heures à l'aide d'une seringue électrique. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une tubulure avec un petit volume mort (ex : 0,3-0,6 ml). Amorcez la perfusion avec la solution reconstituée avant de commencer la perfusion de Busilvex et rincez ensuite avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou une solution pour perfusion de glucose à 5%.

Busilvex ne doit pas être perfusé avec une autre solution intraveineuse.
Les seringues en polycarbonate ne doivent pas être utilisées avec Busilvex.

Flacon à usage unique. N'utilisez qu'une solution claire et sans particules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pierre Fabre Médicament
45, Place Abel-Gance
F-92654 Boulogne Billancourt Cedex
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/03/254/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09 Juillet 2003

Date du dernier renouvellement : 08 Juillet 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>