ЛП-N=(001994)-(РГ-RU) от 20.03.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ДОЗИРОВКА, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Эмсульфан, 60 мг/10 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бусульфан.

В 1 мл концентрата содержится 6 мг бусульфана.

Каждый флакон 10 мл содержит 60 мг бусульфана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Бусульфан с последующим применением циклофосфамида (BuCy2) входит в режим кондиционирования перед проведением стандартной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) взрослым пациентам, если эта комбинация - наилучший вариант лечения из имеющихся.

Бусульфан с предварительным применением флударабина (FB) показан для проведения кондиционирования перед процедурой ТГСК взрослым пациентам, которым рекомендовано кондиционирование редуцированной интенсивности (РИК).

Бусульфан с последующим применением циклофосфамида (BuCy4) или мелфалана (BuMel) входит в режим кондиционирования перед проведением стандартной ТГСК детям в возрасте от 0 до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Эмсульфан применяют перед стандартной трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза (ТГСК).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Эмсульфан в комбинации с циклофосфамидом

Рекомендованная доза и схема применения:

Эмсульфан 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 Эмсульфана (см. раздел 4.5.).

Эмсульфан в комбинации с флударабином

Рекомендованная доза и схема применения:

Флударабин вводится 1 раз в день в дозе 30 мг/м^2 в течение 5 дней подряд или в дозе 40 мг/м^2 в течение 4 дней подряд. Длительность инфузии — 1 час.

Эмсульфан 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 Эмсульфана до 24 часов после введения последней дозы Эмсульфана.

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 Эмсульфана 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:

ИдМТ мужчин (кг) = 50 + 0,91х (рост в см — 152)

ИдМТ женщин (кг) = 45 + 0,91х (рост в см — 152)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Скорректированную идеальную массу тела (СиДМТ) рассчитывают следующим образом:

СИдМТ = ИдМТ + 0,25х (фактическая масса тела - 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 (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 у пациентов с нарушением функции почек. Тем не менее, поскольку бусульфан в умеренной степени экскретируется с мочой, коррекциядозы у этих пациентов не рекомендуется.

Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность (см. разделы 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью Эмсульфан не исследовали.

Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.4).

Дети

Рекомендованная доза Эмсульфана следующая:

Фактическая масса тела (кг)	Доза Эмсульфана (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с последующими:

- 4 циклами циклофосфамида в дозе 50 мг/кг массы тела (МТ) (BuCy4) или

- однократным введением мелфалана в дозе 140 мг/м^2 (BuMel), начатым не позднее чем через 24 часа после введения 16-ой дозы Эмсульфана (см. раздел 4.5).

Перед проведением ТГСК Эмсульфан вводят через каждые 6 часов в течение 4 дней подряд перед применением циклофосфамида или мелфалана. Длительность инфузии — 2 часа. Суммарное число доз — 16.

Этот лекарственный препарат не рекомендован для применения у детей с ожирением и подростков с индексом массы тела (кг/м^2) > 30 кг/м^2, пока не будут получены дополнительные данные.

Безопасность и эффективность флударабина у детей не установлена.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Меры предосторожности по работе с цитотоксическими препаратами см. в разделе 6.6.

Перед введением Эмсульфан необходимо развести. Должна быть достигнута конечная концентрация бусульфана, составляющая приблизительно 0,5 мг/мл. Эмсульфан следует вводить посредством внутривенной инфузии через центральный венозный катетер.

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

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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

Результатом лечения Эмсульфаном в рекомендуемой дозе и по рекомендуемой схеме является глубокая миелосупрессия, отмечающаяся у всех пациентов. Могут развиться тяжелая гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия или любая из комбинаций этих состояний. Во время лечения следует проводить частый контроль показателей общего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов до достижения восстановления.

Следует рассмотреть вопрос о профилактическом или эмпирическом применении противоинфекционных 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 x 10^9/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 x 10^9/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.

У детей абсолютное число нейтрофилов < 0,5 x 10^9/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. У детей тромбоцитопения (< 25 x 10^9/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 этих пациентов Эмсульфан следует использовать с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Бусульфан не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью. Поскольку бусульфан в основном метаболизируется в печени, следует соблюдать осторожность при применении Эмсульфана 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

трансплантации контролировать уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови.

Вено окклюзионная 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 Эмсульфана (менее 72 часов) или одновременно с Эмсульфаном из-за возможного снижения метаболизма бусульфана (см. раздел 4.5).

Прочие

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 Эмсульфан, следует регулярно контролировать функцию сердца (см. раздел 4.8).

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).

Во время терапии Эмсульфаном следует периодически мониторировать функцию почек (см. раздел 4.8).

Лечение высокими дозами

При лечении высокими дозами бусульфана отмечались судорожные припадки. Следует соблюдать особую осторожность при введении рекомендуемой дозы Эмсульфана 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

противосудорожных средств на фармакокинетику бусульфана изучали в ходе исследования фазы II (см. раздел 4.5).

Пациенту следует объяснить повышенный риск 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

Эмсульфан может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. Поэтому мужчинам, получающим Эмсульфан, рекомендовано воздержаться от зачатия ребенка во время и до 6 месяцев после прекращения лечения, и обратиться за консультацией в отношении криоконсервации спермы до лечения из-за возможности необратимого бесплодия вследствие терапии Эмсульфаном. Подавление функции яичников и аменорея с менопаузальными симптомами часто отмечаются у пациенток в пременопаузе. Лечение бусульфаном девочек в предподростковом возрасте препятствовало наступлению полового созревания в связи с недостаточностью функции яичников. У пациентов мужского пола сообщалось об импотенции, бесплодии, азооспермии и атрофии яичек. Растворитель диметилацетамид (ДМА) также может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. ДМА снижает фертильность у самцов и самок грызунов (см. разделы 4.6 и 5.3).

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 бусульфан 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.

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

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.

У взрослых пациентов при схеме BuCy2 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, отмечались у пациентов, когда временной интервал между приемом внутрь последней дозы бусульфана и введением первой дозы циклофосфамида составлял более 24 часов.

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.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 внутрь, 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 II фазы 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.

Не отмечалось взаимодействия при комбинации бусульфана с противорвотными препаратами (антагонистами $5HT_3$ рецепторов), такими как ондансетрон или гранисетрон.

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 лечения.

Беременность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Данные о применении бусульфана или ДМА у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Сообщалось о нескольких случаях врожденных аномалий развития при приеме внутрь 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 не заводить 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

Эмсульфан в комбинации с циклофосфамидом или мелфаланом

Взрослые пациенты:

Информация о нежелательных явлениях 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Данные о частоте возникновения острой реакции «трансплантат против хозяина» (о-РТПХ) были получены в исследовании OMC-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. Шесть 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 аутотрансплантацией. Также отмечались повышенный уровень билирубина (n = 3) и повышенный уровень АСТ (n = 1). У двух из четырех вышеупомянутых пациентов с серьезной гепатотоксичностью по уровню ферментов сыворотки крови была диагностирована ВОБ.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Дети:

Информация о нежелательных явлениях 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.

Эмсульфан в комбинации с флударабином

Взрослые пациенты:

Профиль безопасности бусульфана в комбинации с флударабином изучали посредством анализа нежелательных явлений 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, возникавший 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:

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

Смертность, связанная с лечением / безрецидивная смертность (ССЛ/БРС), которая регистрировалась до 100 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В таблице, приведенной ниже, перечислены нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований или пострегистрационного наблюдения по системно-органным классам (СОК) и частоте. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Частота определяется как: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) или частота неизвестна (невозможно оценить с учетом имеющихся данных).

Эмсульфан 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	Очень часто	Часто	Нечасто	Неизвестно
Инфекции и инвазии	Ринит Фарингит			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения Тромбоцитопения Фебрильная нейтропения Анемия Панцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергическая реакция			
Эндокринные нарушения				Гипогонадизм**
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия Гипергликемия Гипокальциемия Гипокалиемия Гипомагниемия Гипофосфатемия	Гипонатриемия		
Психические нарушения	Беспокойство Депрессия	Спутанность сознания	Бред Нервозность	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Бессонница		Галлюцинации Возбуждение	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение		Судорожный припадок Энцефалопатия Кровоизлияние в мозг	
Нарушения со стороны органа зрения				Катаракта Истончение роговицы Нарушения со стороны хрусталика***
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Аритмия Фибрилляция предсердий Кардиомегалия Перикардиальный выпот Перикардит	Желудочковая экстрасистолия Брадикардия	
Нарушения стороны сосудов	Артериальная гипертензия Артериальная гипотензия Тромбоз Вазодилатация		Тромбоз бедренной артерии Синдром повышенной проницаемости капилляров	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка Носовое кровотечение Кашель	Гипервентиля-ция	Гипоксия	Интерстициальная болезнь легких**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Икота	Дыхательная недостаточ-ность Альвеолярное кровотечение Астма Ателектаз Плевральный выпот		
Желудочно-кишечные нарушения	Стоматит Диарея Боль в животе Тошнота Рвота Диспепсия Асцит Запор Дискомфорт в анусе	Гематемезис Кишечная непроходимость Эзофагит	Желудочно-кишечное кровотечение	Гипоплазия зубов**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатомегалия Желтуха	Веноокклюзи-онная болезнь печени*		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь Зуд Алопеция	Эксфолиация кожи Эритема Нарушение пигментации		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия Боль в спине Артралгия			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия Олигурия	Гематурия Почечная недостаточ-		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		ность средней тяжести		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Преждевременная менопауза Недостаточность яичников **
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения Озноб Лихорадка Боль в грудной клетке Отек Генерализованный отек Боль Боль или воспаление в месте инъекции Мукозит			
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня билирубина Повышение уровня ГГТП (гамма-глутамилтранспептидазы) Повышение уровня щелочной фосфатазы	Повышение уровня азота мочевины крови Снижение фракции выброса		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Увеличение массы тела Патологические дыхательные шумы Повышение уровня креатинина			

* венookклюзионная болезнь печени наиболее часто отмечается в педиатрической популяции.

** регистрировались в условиях пострегистрационного применения при в/в введении бусульфана

*** регистрировались в условиях пострегистрационного применения при пероральном приеме бусульфана

Эмсульфан 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 FB, 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	Очень часто	Часто	Не известно
Инфекции и инвазии	Вирусная инфекция Реактивация ЦМВ Реактивация ВЭБ Бактериальная инфекция	Инвазивная грибковая инфекция Легочная инфекция	Абсцесс головного мозга Флегмона Сепсис
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Фебрильная нейтропения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения метаболизма и питания	Гипоальбуминемия Электролитные нарушения Гипергликемия		Анорексия
Психические нарушения			Возбуждение Состояние спутанности сознания Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Нарушения со стороны нервной системы [не классифицированные в других разделах]	Кровоизлияние в мозг Энцефалопатия
Нарушения со стороны сердца			Фибрилляция предсердий
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Легочное кровотечение	Дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Рвота Диарея Стоматит		Желудочно-кишечное кровотечение Гипоплазия зубов*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Веноокклюзионная болезнь печени		Желтуха Нарушения со стороны печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Геморрагический цистит **	Нарушения со стороны почек	Олигурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Мукозит		Астения Отек Боль
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня билирубина Повышение уровня щелочной фосфатазы	Повышение уровня креатинина	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

** включают геморрагический цистит, вызванный вирусной инфекцией

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.9. Передозировка

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

Не существует антидота к бусульфану, кроме трансплантации клеток-предшественников гемопоэза. При отсутствии возможности трансплантации клеток-предшественников гемопоэза, рекомендованная доза Эмсульфана 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 диализируется, поэтому в случае передозировки необходимо рассмотреть возможность проведения гемодиализа. Поскольку бусульфан метаболизируется путем конъюгации с глутатионом, может быть рассмотрен вопрос о введении глутатиона.

Следует учитывать, что передозировка бусульфана также повысит экспозицию диметилацетамида (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. 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

Эмсульфан в комбинации с циклофосфамидом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Взрослые пациенты:

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с циклофосфамидом в схеме BuCy2 перед проведением стандартной аллогенной и/или аутологичной ТГСК получено в двух клинических исследованиях (OMC-BUS-4 и OMC-BUS-3).

Было проведено два проспективных, одногрупповых, открытых, неконтролируемых исследования II фазы 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 BuCy2).

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 $0{,}5x10^9$/л составляло 13 дней (диапазон 9–29 дней) у пациентов после аллогенной трансплантации (OMC-BUS 4), и 10 дней (диапазон 8–19 дней) у пациентов после аутологичной трансплантации (OMC-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 (8/61) 13 % и (6/61) 10 % у пациентов после аллогенной трансплантации, соответственно. В течение того же периода у аутологичных реципиентов не отмечалось случаев смерти.

Эмсульфан в комбинации с флударабином

Взрослые пациенты:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Документальное подтверждение безопасности и эффективности бусульфана в комбинации с флударабином перед проведением аллогенной ТГСК получено из обзора литературы 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 FB 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.

Стали известны данные недавно завершенного проспективного многоцентрового исследования 2 фазы, 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 FB (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 %), и 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, или с мелфаланом в схеме BuMel перед проведением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 $0,5x10^9$/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.

Фармакокинетика у взрослых пациентов

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 значимо 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

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 дозонезависимые 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени и почек:

Влияние нарушения функции почек на распределение вводимого внутривенно бусульфана не изучалось.

Влияние нарушения функции печени на распределение вводимого внутривенно бусульфана не изучалось. Тем не менее, риск гепатотоксичности в этой популяции может быть повышен.

Пациенты 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 ч.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен в когорте из 205 детей соответствующим образом 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 для 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 ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

N,N-диметилацетамид

Макрогол 400

Лимонная кислота безводная

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

18 месяцев

Приготовленный раствор

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 °С;

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

С микробиологической точки зрения, если метод разведения не исключает риск микробной контаминации, препарат следует использовать немедленно. Если препарат не введен немедленно, за время и условия хранения в процессе использования несет ответственность пользователь.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл препарата во флаконы вместимостью 10 мл из бесцветного стекла (гидролитический класс I), укупоренный пробкой из хлорбутилового каучука, обжатой алюминиевым колпачком с крышкой из полипропилена.

1 флакон с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Все процедуры переноса требуют строгого соблюдения методов асептики, предпочтительно использовать защитный ламинарный бокс с вертикальным потоком воздуха.

Как и при использовании других цитотоксических препаратов, при приготовлении раствора Эмсульфана и работе с ним следует соблюдать осторожность:

- Рекомендуется использовать перчатки и защитную одежду.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- При попадании концентрата или разведенного препарата на кожу или слизистые оболочки, немедленно тщательно промойте их водой.

Расчет количества Эмсульфана, необходимого для разведения, и растворителя

Перед применением Эмсульфан необходимо развести либо 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций, либо 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Количество растворителя должно превышать объем Эмсульфана в 10 раз таким образом, чтобы концентрация конечного раствора оставалась приблизительно 0,5 мг/мл. Например:

Количество Эмсульфана и растворителя, необходимое для введения, будет рассчитано следующим образом:

Для пациента с массой тела Y кг:

• Количество Эмсульфана:

$$\frac{Y(\text{кг}) \times D(\text{мг/кг})}{6\ (\text{мг/мл}\ )} = A\ \text{мл бусульфана, которые необходимо развести}$$

Y: масса тела пациента в кг

D: доза Эмсульфана (см. раздел 4.2)

• Количество растворителя:

(А мл Эмсульфана) x (10) = В мл растворителя

Для приготовления конечного раствора для инфузий, добавьте (А) мл Эмсульфана в (В) мл растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций).

Приготовление раствора для инфузий

• Эмсульфан должен готовить медицинский работник в стерильных условиях. Использовать не-поликарбонатный шприц с иглой:

- необходимо извлечь из флакона рассчитанный объем Эмсульфана.

- содержимое шприца следует ввести в инфузионный мешок (или шприц), который уже содержит рассчитанное количество выбранного растворителя. Всегда следует добавлять Эмсульфан в растворитель, а не растворитель в Эмсульфан. Эмсульфан не следует вводить в инфузионный мешок, не содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций или 5 % раствор декстрозы для инъекций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

• Разведенный раствор необходимо тщательно перемешать, переворачивая его несколько раз.

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

Разведенный Эмсульфан представляет собой прозрачный бесцветный 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 лекарственный препарат не следует вводить струйно в систему для внутривенных инфузий, т. к. быстрая инфузия бусульфана не исследовалась и не рекомендуется.

Всю назначенную дозу Эмсульфана следует вводить в течение двух или трех часов в зависимости от режима кондиционирования.

Небольшие объемы можно вводить в течение 2 часов с помощью электрических шприцев/инфузионных насосов. В этом случае следует использовать инфузионные системы с минимальным объемом первичного заполнения (то есть 0,3–0,6 мл), первоначально заполненные раствором лекарственного препарата до начала фактической инфузии Эмсульфана и затем промытые 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций или 5 % раствором декстрозы для инъекций.

Эмсульфан нельзя вводить одновременно с другими растворами для внутривенного введения.

При работе с Эмсульфаном нельзя использовать шприцы из поликарбоната.

Только для одноразового применения. Следует использовать только прозрачный раствор без каких-либо механических включений.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия
ООО «ФармаМондо»
109428, г. Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. I, ком.3
Тел. +7 495 098 0188
Электронная почта: info@farmamondo.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2023 № 5041
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «ФармаМондо»

109428, г. Москва, просп. Рязанский, д. 16, стр. 1, этаж 7, пом. I, ком.3

Тел. +7 495 098 0188

Электронная почта: info@farmamondo.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПРОДЛЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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