Notice : information de l'utilisateur

Busilvex 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion
busulfan

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Busilvex et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Busilvex
3. Comment utiliser Busilvex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Busilvex
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1 Qu'est-ce que Busilvex et dans quel cas est-il utilisé ?

Busilvex contient du busulfan, substance appartenant au groupe des agents alkylants. Busilvex détruit, avant la greffe, les cellules de la moelle osseuse.

Busilvex est utilisé chez l'adulte, le nouveau né, l'enfant et l'adolescent **en traitement avant la greffe**.
Chez l'adulte Busilvex est utilisé en association avec le cyclophosphamide ou la fludarabine.
Chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent, Busilvex est utilisé en association avec le cyclophosphamide ou le melphalan.
Vous allez recevoir ce médicament avant une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines.

2 Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Busilvex

N'utilisez jamais Busilvex:
- si vous êtes allergique (hypersensible) au busulfan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionné dans la rubrique 6.
- si vous êtes enceinte, ou pensez l'être.

Avertissements et précautions
Busilvex est un anticancéreux puissant qui provoque une diminution importante des cellules sanguines. A la dose recommandée, cela constitue l'effet recherché. Une surveillance attentive sera donc effectuée.
Busilvex augmente le risque de tumeurs secondaires ultérieures.
Prévenez votre médecin :
- si vous avez des problèmes hépatiques, cardiaques ou pulmonaires,
- si vous avez un antécédent de convulsions,
- si vous prenez d'autres médicaments.

Des cas de formation de caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins peuvent apparaître après la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avec de fortes doses de votre traitement en association avec d'autres médicaments.

Prise d'autres médicaments
Veuillez informer votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Busilvex peut interagir avec d'autres médicaments.

Des précautions particulières doivent être prises si vous utilisez l'itraconazole et le métronidazole (utilisés dans certains types d'infection) ou le kétobemidone (utilisé pour le traitement de la douleur), car ils peuvent augmenter les effets indésirables du médicament.

Le paracétamol doit être utilisé avec prudence pendant les 72 heures avant ou en même temps que l'administration de Busilvex.

Grossesse, allaitement et fertilité
Avant d'être traitée par Busilvex, informez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou si vous allaitez.
Les femmes ne doivent pas être enceintes pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement avec Busilvex.

Les femmes doivent arrêter d'allaiter avant de débuter leur traitement avec Busilvex.

Une contraception efficace doit être utilisée quand l'un des partenaires reçoit du Busilvex.

Il est possible que vous ne puissiez plus concevoir (infertilité) après traitement par busulfan. Si vous souhaitez avoir des enfants, parlez-en à votre médecin avant le traitement.
Busilvex peut aussi entraîner des symptômes de ménopause et peut arrêter la puberté chez les pré-adolescents.

Il est conseillé aux hommes traités par Busilvex de ne pas concevoir d'enfant pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement.

3. Comment utiliser Busilvex

Dose et administration
La dose est calculée en fonction de votre poids corporel.

Chez l'adulte :
Busilvex en association avec le cyclophosphamide
- La dose recommandée de Busilvex est de 0,8 mg par kg de poids corporel
- Busilvex sera administré en perfusion intraveineuse centrale par un professionnel de santé qualifié après dilution de chaque flacon. Chaque perfusion dure 2 heures.
- Busilvex est administré toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs de traitement avant la greffe.

Busilvex en association avec la fludarabine
- La dose recommandée de Busilvex est de 3.2 mg par kg de poids corporel
- Chaque perfusion dure 3 heures.
- Busilvex est administré une seule fois par jour pendant 2 ou 3 jours consécutifs avant la greffe.

Chez le nouveau né, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 17 ans) :
La dose recommandée de Busilvex en association avec le cyclophosphamide ou le melphalan est de 0,8 à 1,2 mg par kg de poids corporel.
- Chaque perfusion dure 2 heures.
- Busilvex est administré toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs avant la greffe.

Avant de recevoir Busilvex
Vous serez traité (e) par:
- des médicaments anticonvulsivants (phénytoïne ou benzodiazépines) afin de prévenir les convulsions
- des médicaments antiémétiques afin de prévenir les vomissements.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves:
Les effets indésirables les plus graves du traitement par Busilvex ou de la greffe peuvent inclure une diminution du nombre de cellules sanguines circulantes (effet recherché du médicament pour vous préparer à votre greffe), des infections, des troubles hépatiques incluant l'obstruction d'une petite veine hépatique, la réaction du greffon contre l'hôte (la greffe attaque votre corps) et des complications pulmonaires. Votre médecin surveillera régulièrement votre numération sanguine et votre bilan hépatique afin de détecter et traiter ces effets.

Effets indésirables très fréquents (affecte plus d'un utilisateur sur 10):
Sang: diminution des cellules sanguines circulantes du sang (lignées rouges et blanches) et plaquettes. **Infections**. **Système nerveux**: insomnie, anxiété, vertiges, et dépression. **Métabolisme**: diminution de l'appétit, chute du magnésium, calcium, potassium, phosphate, albumine sanguins et augmentation du sucre dans le sang. **Cœur**: augmentation du rythme cardiaque, augmentation ou diminution de la pression sanguine, vasodilatation (une augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins) et caillots sanguins. **Respiration**: respiration courte, écoulement nasal (rhinite), maux de gorge, toux, hoquet, saignements du nez, bruits anormaux à la respiration. **Estomac/intestin**: nausée, inflammation de la muqueuse buccale, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, troubles digestifs, gêne anale, liquide dans l'abdomen. **Foie**: augmentation de la taille du foie, jaunisse, obstruction d'une veine hépatique. **Peau**: éruption, démangeaisons, perte de cheveux. **Muscles et os**: douleurs dorsales, musculaires et articulaires. **Rein**: augmentation de l'élimination de la créatinine, gêne urinaire, diminution du volume des urines et sang dans les urines. **Autres**: fièvre, maux de tête, fatigue, frissons, douleur, réactions allergiques, oedèmes, douleur ou inflammation au site d'injection, douleur thoracique, inflammation des muqueuses. **Surveillance :** élévation des enzymes hépatiques et prise de poids.

Effets indésirables fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100):
Système nerveux : confusion, troubles du système nerveux**. Métabolisme:** diminution du sodium sanguin**. Cœur :** modification et anomalies du rythme cardiaque, présence de liquide dans la poche entourant le cœur et inflammation de cette poche, diminution du débit cardiaque. **Respiration:** augmentation du rythme respiratoire, insuffisance respiratoire, hémorragie alvéolaire, asthme, rétraction du tissu pulmonaire, présence de liquide dans la poche entourant les poumons**.** **Estomac/intestin :** inflammation de la muqueuse de l'œsophage, paralysie de l'intestin, sang dans les vomissements. **Peau :** anomalies de la couleur de la peau, rougeur de la peau, desquamation. **Rein :** augmentation de l'urée sanguine, , insuffisance rénale modérée, troubles rénaux.

Effets indésirables peu fréquents (affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000):
Système nerveux: délire, nervosité, hallucinations, agitation, troubles cérébraux, hémorragies cérébrales, convulsions. **Cœur**: caillots dans l'artère fémorale, extrasystole, diminution du rythme cardiaque, syndrome de fuite capillaire (petits vaisseaux sanguins). **Respiration**: diminution de l'oxygène sanguin. **Estomac/intestin**: saignements gastro-intestinaux.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Dysfonctionnement des glandes sexuelles.
Troubles visuels dus à une opacification du cristallin (cataracte), ou un amincissement de la cornée.
Symptômes prématurés de la ménopause et infertilité féminine.
Abcès cérébral, inflammation du tissu conjonctif, infection généralisée.
Troubles hépatiques.
Augmentation de la concentration sanguine de lactase deshydrogénase.
Augmentation de la concentration sanguine d'acide urique et d'urée.
Développement incomplet des dents.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin . Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Busilvex

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert :
A conserver au réfrigérateur (entre 2 ºC et 8 ºC)

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Busilvex
- La substance active est le busulfan. Un ml de solution à diluer contient 6 mg de busulfan (60 mg par flacon). Après dilution : un ml de solution contient approximativement 0,5 mg de busulfan
- Les autres composants sont le diméthylacétamide et le macrogol 400.

Qu'est-ce que Busilvex et contenu de l'emballage extérieur
Busilvex est une solution à diluer pour perfusion qui est contenue dans des flacons incolores, chaque flacon contenant 60mg de busulfan.
Chaque boîte de 8 flacons est composée de 2 sous-boîtes de 4 flacons.
Après dilution Busilvex est une solution limpide et incolore.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
F-92654 Boulogne-Billancourt cedex
France

Fabricant
Pierre Fabre Médicament Production , Site Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/YYYY}

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

<----------

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

GUIDE DE PREPARATION

Busilvex 6 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Busulfan

Veuillez lire ce guide avant de préparer et administrer Busilvex.

1. PRESENTATION

Busilvex est une solution claire et incolore contenue en flacon de verre de type I de 10 ml.
Busilvex doit être dilué avant administration.

2. RECOMMANDATION POUR UNE MANIPULATION SURE

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.

<u>Calcul de la quantité de Busilvex à diluer et du soluté pour perfusion</u>

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

Y (kg) x D (mg/kg)

$\frac{\quad}{6\ (mg/ml)}$ = A ml de Busilvex à diluer

Y:poids corporel du patient en kg
D : dose de Busilvex (voir RCP rubrique 4.2)

- Quantité de soluté

(A ml Busilvex) x (10) = B 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 prélevée.
  - 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 pas recommandée.

La dose prescrite de Busilvex doit être entièrement administrée en 2 ou 3 heures selon l'association utilisée pour le conditionnement.

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.

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

Condition de conservation
Flacon non ouvert :
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

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.

3. PROCEDURE DE TRAITEMENT DES DECHETS

Les produits non utilisés ou les déchets doivent être détruits conformément aux réglementations locales des cytotoxiques.