

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

**Pr Busulfan pour injection
(Busulfan)**

Norme du fabricant

6 mg / mL

Antinéoplasique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
77 Auriga Drive, Suite#4,
Ottawa, ON, K2E 7Z7

Date de préparation : 20 avril 2018

de contrôle 199906

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

NOM DU

MÉDICAMENT

BUSULFAN POUR INJECTABLE 6 mg/mL

LE BUSULFAN INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT POTENTIELLEMENT CYTOTOXIQUE, QUI ENTRAÎNE UNE MYÉLOSUPPRESSION LORSQU'IL EST ADMINISTRÉ AUX DOSES RECOMMANDÉES. IL DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN QUALIFIÉ, EXPÉRIMENTÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE ET HABITUÉ À GÉRER DES PATIENTS SOUFFRANT DE PANCYTOPÉNIE AIGÛE. UNE BONNE PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT ET DES COMPLICATIONS N'EST POSSIBLE QUE SI LE DIAGNOSTIC POSÉ EST EXACT ET PRÉCIS, ET QUE LES ÉQUIPEMENTS NÉCESSAIRES AUX SOINS SONT DISPONIBLES.

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le Busulfan est un agent potentiellement cytotoxique et un alkylant bifonctionnel. Dans les mélanges aqueux, la libération du méthanesulfonate produit des ions carbonium, qui peuvent alkyler l'ADN, considéré comme étant un mécanisme important pour ses effets cytotoxiques.

La documentation actuelle suggère que des valeurs ASC élevées (>1,500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$) peuvent être associées à un risque élevé de développer une maladie hépatique veino-occlusive et/ou des convulsions.

La clairance moyenne de la C_{max} , de l'ASC, de la $T_{1/2}$ et du plasma est indiquée ci-dessous pour le busulfan oral et le Busulfan intraveineux (IV) (Voir PHARMACOLOGIE).

Paramètre	Busulfan par voie orale	IV Busulfan
C_{max} (ng/mL) échelle) (CV%)	870 (30%)	1,167 (12%)
AUC ($\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$) (CV%)	1,396 (24%)	1,156 (14%)
$T_{1/2}$ (hr) (CV%)	3.55 (33%)	3.11 (10%)
Clairance plasmatique (mL/min) (CV%)	195 (27%)	182 (16%)

IV Busulfan avait un profil pharmacocinétique plus constant que le busulfan oral chez les

patients.

Dans le liquide cérébrospinal, le Busulfan atteint des concentrations approximativement égales à celles du plasma. On estime que la fixation irréversible aux éléments plasmatiques (et plus particulièrement à l'albumine) est égale à $32,4 \pm 2.2\%$, ce qui correspond aux réactions électrophiles de cet agent alkylant. Le Busulfan est principalement métabolisé par son association à la glutathionne, de manière immédiate et via les isoenzymes de glutathion-S-transférase (GST).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le Busulfan injectable est indiqué dans le cadre d'une utilisation avec d'autres agents chimiothérapeutiques et/ou des sessions de radiothérapie, comme traitement préparatoire avant une transplantation de cellules hématopoïétiques souches, y compris les suivantes : leucémie lymphoïde chronique, leucémie lymphoïde non chronique, leucémie aigue myéloblastique, leucémie myéloblastique chronique, lymphome non-Hodgkinien, myélome multiple, et syndrome myélodysplasique. Dans tous les traitements utilisant du Busulfan injectable, la progression de l'état de santé du patient devrait être réfractaires aux autres thérapies ou présenter un risque de récurrence suffisamment élevé pour que la transplantation de cellules hématopoïétiques soit la meilleure option de traitement, selon l'avis d'un médecin qualifié.

CONTRINDICATIONS

Le Busulfan injectable est contre-indiqué chez les patients sensibles, allergiques ou intolérants au médicament ou à l'un de ses agents.

MISES EN GARDE

Le Busulfan injectable est un médicament potentiellement cytotoxique qui entraîne une myélosuppression sévère lorsqu'il est administré aux doses recommandées. Il doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié, expérimenté en chimiothérapie antinéoplasique et habitué à gérer des patients souffrant de pancytopenie aigüe. Une bonne prise en charge du traitement et des complications n'est possible que si le diagnostic posé est exact et précis, et que les équipements nécessaires aux soins sont disponibles.

La conséquence la plus commune et la plus grave d'un traitement au Busulfan injectable (aux doses recommandées et selon le planning imposé) est une myélosuppression sévère, qui se produit chez l'ensemble des patients.

Une granulocytopenie, une thrombocytopenie, une anémie ou un ensemble des trois peut se

produire. Un hémogramme complet régulier, comprenant un calcul des globules blanc et des plaquettes doit avoir lieu pendant la phase de traitement, et jusqu'à ce que le patient soit guéri. Le nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$ sur une moyenne de 4 jours post-transplantation est constatée chez 100% des patients et une guérison totale 10 jours est observée après l'opération (période de neutropénie moyenne de 6 jours). L'usage prophylactique ou empirique d'anti-infectieux (bactériens, fongiques ou viraux) devrait être considéré comme un moyen de prévention et comme une manière de gérer les infections au cours de la période neutropénique. On constate une thrombocytopénie ($< 25,000/mm^3$ ou la nécessité de transplanter le patient en plaquettes) au bout de 5-6 jours, et ce chez 98% des patients. Une anémie (hémoglobine $< 8,0$ g/dL) est observée chez 69% des patients. Les apports supplémentaires en plaquettes et en globules rouges devraient être administrés selon les consignes médicales.

Le Busulfan peut être un carcinogène humain. Un signe secondaire de malignité a été signalé chez les patients traités au IV Busulfan. Plusieurs cas de leucémie se sont déclarés au bout de 5-8 ans, suite à un traitement au Busulfan par voie orale. Le Busulfan peut aussi provoquer une dysplasie cellulaire.

Le Busulfan injectable peut provoquer une stérilité temporaire ou définitive chez les hommes et chez les femmes. Une suppression ovarienne et une aménorrhée se produisent généralement chez les femmes pré-ménopausées, suivant un traitement chronique à base de Busulfan (à faible dose), dans le but de soigner une leucémie chronique myéloïde. Des cas de stérilité, d'azoospermie et d'atrophie testiculaire ont été signalés chez certains patients hommes.

Certains cas (rares) de dysplasie broncho-pulmonaire accompagnée de fibrose pulmonaire ont été observés chez certains patients traités de manière régulière au Busulfan. De manière générale, les premiers symptômes se déclarent 4 ans après le début de la thérapie (variation de 4 mois à 10 ans).

Grossesse : Le Busulfan peut être mortel lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe aucune étude complète et détaillée menée à ce jour auprès de femmes enceintes. Le Busulfan injectable ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, ni aux femmes susceptibles de le devenir. Dans le cas où le Busulfan injectable devrait être administré pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle est sous traitement, cette dernière devra être informée des risques pour le fœtus. Il devrait être conseillé aux femmes susceptibles

de tomber enceintes de prendre une contraception adéquate pendant une durée de 6 mois suivant le traitement. Le Busulfan injectable peut endommager les spermatozoïdes et les tissus testiculaires, ce qui peut, par la suite, donner lieu à des anomalies fœtales. Il devrait être signalé aux hommes placés sous Busulfan injectable qu'il leur est fortement déconseillé de faire un enfant jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

Femmes allaitantes : Il n'a pas été constaté que ce médicament est présent dans le lait maternel. Étant donné que cela est le cas pour de nombreux médicaments, et si l'on considère le caractère tumérogène du Busulfan chez les animaux et chez les Hommes (suite à de nombreuses études), l'allaitement devrait être arrêté en cas de traitement au Busulfan injectable. L'absence de risques pour les femmes allaitantes placées sous Busulfan injectable n'a pas été démontrée.

Insuffisance hépatique : Le Busulfan injectable n'a pas été administré à des patients souffrant d'insuffisance hépatique, Toutefois, les patients ayant subi une radiothérapie avant le début du traitement (minimum de trois cycles de chimiothérapie), ou ayant reçu une transplantation de cellules hématopoïétiques sont plus exposés au risque de développer une maladie hépatique veino-occlusive s'ils sont soumis à un traitement à base de Busulfan injectable (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

PRÉCAUTIONS

Généralités : En cas de traitement au Busulfan injectable, une myélosuppression aigüe est commune à tous les patients, et peut se manifester sous la forme d'une neutropénie, d'une thrombocytopénie, d'une anémie ou d'un ensemble de ces trois conditions. Le patient devrait être placé sous surveillance, afin que les éventuels signes d'infection locale ou systémique puissent être détectés, ainsi que les saignements et leurs conséquences hématologiques.

Une attention toute particulière doit être exercée lorsqu'un patient ayant déjà souffert de troubles convulsifs, de traumatisme crânien est placé sous Busulfan, ou si celui-ci reçoit un traitement de type épileptogénique. Il est conseillé de faire suivre à ce type de patients une thérapie anticonvulsivante, de manière prophylactique (voir Interactions entre médicaments). Des cas de convulsions ont été reportés dans le cas de patient recevant de fortes doses de Busulfan.

Informations à l'intention des patients : Les risques associés à l'utilisation de Busulfan injectable, tel que le risque d'apparition d'un signe secondaire de malignité ou le risque d'une

maladie du foie veino-occlusive. La nécessité d'un suivi régulier pendant le traitement devrait être clairement expliqué au patient. Les patients présentant un potentiel reproductif devraient être informés du risque potentiel sur les fœtus et du besoin d'avoir recours à un moyen de contraception efficace pendant et après un traitement au Busulfan injectable, ainsi que de leur obligation d'informer leur professionnel de santé de toute grossesse possible. Les patients devraient être informés de la possibilité de développer peu de cellules sanguines, et de la nécessité, dans ce cas, de subir une perfusion de cellules hématopoïétiques. De plus, ils devraient être immédiatement informés de l'importance de signaler à leur médecin traitant toute présence de fièvre.

Suivi : Les patients recevant du Busulfan injectable devraient être quotidiennement soumis à un hémogramme complet, comprenant un calcul différentiel et du nombre de plaquettes, jusqu'à ce que la transplantation soit jugée réussie.

Afin de détecter une éventuelle hépatotoxicité (susceptible d'annoncer une maladie veino-occlusive hépatique), le niveau de sérum transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine devraient être évalués tous les jours, jusqu'à 28 jours suivant la greffe. La fonction cardiaque devrait être contrôlée régulièrement chez les patients traités au Busulfan injectable.

Interactions entre médicaments : On ne connaît pas d'interactions spécifiques avec l'agent antifongique fluconazole ; cependant, l'administration d'itraconazole aux patients traités au Busulfan pourrait entraîner une diminution de la clairance du Busulfan. Cela peut également entraîner une augmentation plasmatique du Busulfan, provoquant une amélioration de l'activité du Busulfan injectable. L'itraconazole, quant à lui, peut faire diminuer la clairance du Busulfan jusqu'à 25%, et peut entraîner une valeur ASC (aire sous la coupe) supérieure à 1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$ chez certains patients. Le métronidazole augmente significativement les niveaux plasmatiques du Busulfan, ce qui peut déclencher des effets toxiques liés au traitement.

Il a été observé que la phénytoïne augmente la clairance du Busulfan de 10% minimum, probablement à cause de l'induction de GST. Dans la mesure où les patients sont traités de manière empirique au moyen d'anticonvulsants (phénytoïne, clonazépam), la dose de Busulfan injectable devrait être ajustée, de manière à expliquer une augmentation de la clairance (Voir DOSES ET ADMINISTRATION).

Le Busulfan est éliminé du corps lorsqu'il est associé au glutathion. Si l'on considère que l'acétaminophène peut faire baisser les niveaux de glutathion dans le sang et les tissus sanguins,

une prise simultanée ou préalable (<72 heures) peut modifier la clairance du Busulfan.

Populations spécifiques

Pédiatrique : Un régime de conditionnement IV Busulfan ci-dessus a été utilisé chez des patients pédiatriques dès l'âge de 5 mois. L'utilisation du Busulfan injectable n'a pas encore été totalement analysée chez cette population.

Patients âgés : Les patients âgés de plus de 50 ans (n = 23) ont été traités avec succès par le busulfan IV, mesuré par myéloablation et prise de greffe, et qui a été bien toléré chez ces patients.

Sexe / origine ethnique : Les doses de Busulfan injectable à administrer ne varient pas selon le sexe ni l'origine ethnique.

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a été menée sur les patients souffrant d'insuffisance rénale ; toutefois, le Busulfan n'est pas significativement métabolisé par les reins ni excrété par l'urine.

EFFETS SECONDAIRES

Le traitement avec IV Busulfan à la recommandation dose et l'horaire entraînera profonde myélosuppression chez 100% des patients, y compris granulocytopenie, thrombocytopenie, anémie ou perte combinée d'éléments formés du sang. Tous les patients a reçu 0,8 mg / kg IV Busulfan en deux heures perfusion toutes les six heures pour 16 doses sur quatre jours. Quarante pourcentage (90%) de patients recevant cette dose d'ions IV Busulfan maintenus sous une ASC inférieure à 1500 µMol/min qui a généralement été considéré comme efficace en termes de myélosuppression, de prise de greffe et de rechute prévention, et en toute sécurité pour minimiser le risque de VOD, infection aiguë et autres causes de morbidité.

Les patients ayant accueilli une transplantation de cellules hématopoïétiques après avoir reçu des doses élevées de Busulfan, subissent de nombreux effets secondaires. Ces complications peuvent provenir de leur maladie, des thérapies qu'ils ont suivi au préalable, d'une prise concomitante de médicaments cytotoxiques ou autres, ainsi que du Busulfan.

Maladie veino-occlusive hépatique (HVOD) développée dans 5,8% (6/103) (1 sur 42 patients autologues et 5 sur 61 patients allogéniques) des patients traités par IV Busulfan dans ces études et a été mortel dans 1,9% (2/103) (2 sur 61 allogéniques patients, dont l'un avait déjà subi une

greffe). Sur les deux cas de morts, l'un des patients recevait déjà un traitement lourd et avant déjà subi une greffe. Sur les six patients identifiés par les chercheurs, quatre remplissaient les critères de Jones, y compris les deux patients décédés et deux autres relevant d'un autre cas. Aussi, l'incidence des MVOH en relation avec les critères de Jones atteignait 3,8% (4/103). 17% des patients traités à fortes doses de Busulfan (par voie orale) ont développé une maladie veino-occlusive hépatique ; 5-6% des patients sont morts. Les niveaux de sérum transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine devraient être surveillés régulièrement afin de permettre la détection rapide des cas d'hépatotoxicité.

Conformément aux rapports de l'étude, les MVOH sont considérés comme une complication des phases de préparation au greffon, ainsi que de nombreux autres types de phases préparatoires. La prise de Busulfan par voie orale et par voie intraveineuse a été directement associée à l'apparition des MVOH. Le développement des MVOH a été comparé chez les patients ayant reçu une allogreffe dans le cadre d'un traitement préparatoire à base d'injections de Busulfan par voie intraveineuse ou de cyclophosphamide (BuCy2) (voir Table 1 ci-dessous).

Table 1. Apparitions de MVOH chez les patients recevant une Allogreffe : administration de Busulfan par voie orale VS intraveineuse

Publication	Population	Traitement préparatoire	N		Développement de MVOH (%)		Critères MVOH
			Bu. (IV)	Bu. (Orale)	Bu. (IV)	Bu. (Orale)	
Kashyap ³⁰	CML, leucémie sévère, SMD, LNH, MM	BuCy2	61	30	8	33	Clinique
					5	20	Baltimore
Lee ³¹	LMS, LMC, LLS, SMD, autres	BuCy2	55	186	18.5	41.7	Seattle

BuCy2 : Le Busulfan par intraveineuse a été administré par doses de 0,8 mg/kg pendant 2 heures toutes les 6 heures, pour un total de 16 doses (jours -7 à -4). Le Busulfan par voie orale a été administré à dose fixe de 1 mg/kg –ajustée selon le poids du patient- toutes les 6 heures, pour un total de 16 doses (jours -7 à -4). La cyclophosphamide a ensuite été administrée par doses de 60 mg/kg par intraveineuse pendant 1 heure tous les jours, pour un total de 2 doses (jours -3 et -2).

Bien que pas vu avec IV Busulfan, cardiaque tamponnade (souvent mortelle), souvent précédée d'une la douleur et le vomissement, a été annoncé dans la thalassémie patients qui ont reçu de fortes doses de busulfan oral et cyclophosphamide.

Essais cliniques et effets secondaires constatés :

Les informations sur les effets indésirables sont dérivées de deux études (n = 103) du busulfan IV (tableaux 2 et 3) et la base de données sur la littérature (tableau 4). Les études IV Busulfan ont identifié de façon prospective les événements à les taux d'incidence enregistrés et défavorables calculé. Tous les patients ont reçu 0,8 mg / kg de busulfan IV en perfusion de deux heures toutes les six heures pendant 16 heures doses sur quatre jours. Les données obtenues depuis la banque de données déjà établie se limitent aux événements que les auteurs ont choisi de reporter. L'incidence est calculée de manière approximative, en prenant en considération le nombre de patients (n) égal à la somme des patients impliqués dans l'étude, ayant reporté un événement particulier. Soixante-dix-sept pourcent (77%) des patients ont reçu une dose de Busulfan totale de 16 mg/kg. En parallèle de la dépression médullaire responsable d'infections opportunistes (pouvant être mortelles), les cas d'effets secondaires les plus graves concernent le foie, les poumons et le cerveau.

Table 2 : Récapitulatif des cas ($\geq 20\%$) d'effets secondaires hématologiques chez les patients ayant reçu du IV Busulfan avant une transplantation de cellules hématopoïétiques souches autologues ou allogéniques (n=103)

Effets secondaires hématologiques	Fréquence (Nombre de patients)
Anémie Niveau 3 (65 – 79 g/L) Niveau 4 (<65 g/L)	62 (64) 6 (6)
Leucopénie Niveau 3 ($1,0 \times 10^9$ – $1,9 \times 10^9$ cellules/L) Niveau 4 (< $1,0 \times 10^9$ cellules/L)	0 (0) 96 (99)
Thrombocytopénie Niveau 3 (25×10^9 – 49×10^9 cellules/L) Niveau 4 (< 25×10^9 cellules/L)	2 (2) 91 (94)
Nombre moyen de transplantations de plaquettes chez les patients Autologues (n=41) Allogéniques (n=60)	3 6
Nombre moyen de transfusions de globules rouges chez les patients Autologues (n=37) Allogéniques (n=53)	3 4

Table 3 : Récapitulatif des cas ($\geq 20\%$) d'effets secondaires non-hématologiques chez les patients ayant reçu du IV Busulfan avant une transplantation de cellules hématopoïétiques souches autologues ou allogéniques (n=103) via une greffe de sang et de moelle osseuse (TMO) Jour +28

EFFETS SECONDAIRES NON HÉMATOLOGIQUES*	FREQUENCE (%age)
ORGANISME COMPLET	
-Fièvre	87
-Maux de tête	69
-Douleurs abdominales	62
-Asthénie	56
-Frissons	47
-Douleurs	41
-Réaction allergique	32
-Œdème	27
-Inflammation généralisée au niveau de l'injection	23
-Douleur à la poitrine	22
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	
-Tachycardie	50
-Thrombose	27
-Hypertension	25
-Vasodilatation	23

SYSTÈME DIGESTIF -Nausée -Stomatite (Mucosité) -Vomissements -Anorexie -Diarrhée -Dyspepsie -Constipation -Troubles rectaux	97 96 91 80 80 40 31 24
SYSTÈME NUTRITIONNEL ET MÉTABOLIQUE -Hypomagnésémie -Hypokalémie -Hyperglycémie -Hypocalcémie -Hyperbilirubinémie -Œdème -Élévation du taux d'ALT -Hypophosphatémie	64 58 57 43 37 37 25 21
SYSTÈME NERVEUX -Insomnie -Anxiété -Étourdissements -Dépression	80 65 26 20
SYSTÈME RESPIRATOIRE -Rhinite -Toux -Affection pulmonaire -Pharyngite -Épistaxis -Dyspnée	44 36 34 27 23 23
PEAU ET APPENDICES -Éruption -Prurit	50 29

* L'ensemble des effets secondaires reportés ne prend pas en compte leur taux de gravité (niveaux 1 à 4)

Une évaluation de sûreté menée sur l'administration orale de doses élevées de Busulfan avant une transplantation de cellules hématopoïétiques souches, telle que reportée dans la sous-documentation disponible, se limite aux informations sélectionnées pour être intégrées aux rapports publiés. Les informations disponibles à propos des effets secondaires sont obtenues à partir de la banque de données disponibles et de la documentation générale. Le dénominateur de fréquence correspond à la somme des patients ayant signalé des effets secondaires dans le cadre de l'étude.

Les toxicités non-hématologiques générales sont répertoriées dans la Table 4.

Table 4 : Fréquence en pourcentage des effets secondaires non-hématologiques signalés dans une étude composée de 43 publications, relative à l'administration orale de doses élevées de Busulfan avant une transplantation de cellules hématopoïétiques souches

Effets secondaires non-hématologiques	Fréquence en pourcentage (nombre de patients)
Mucosité/Stomatite	85 (483/571)
Fièvre	83 (379/457)
Nausées/Vomissements	72 (52/172)
Éruption cutanée	67 (38/57)
Diarrhée	58 (28/48)
GVHD aigüe (maladie du greffon contre l'hôte)	45 (187/413)
GVHD chronique	35 (301/848)
Infection	31 (128/407)
Cystite hémorragique	15 (149/968)
Maladie veino-occlusive hépatique	13 (153/1196)
Pneumonie interstitielle	11 (45/415)
Convulsions	3 (15/482)

Selon la banque de données générale, la maladie aigüe du griffon contre l'hôte (GVHD) s'est déclarée dans 26% des cas (1153/4367 patients). La maladie chronique du griffon contre l'hôte a quant à elle été reportée dans 28% des cas (793/2846 patients) – toujours selon la banque de données générales- et dans 35% des cas (301/848 patients) selon la sous-documentation. Les cas d'infections représentaient 43% (911/2099 patients) selon la documentation générale et 31% (128/407 patients) selon la sous-documentation. Les transplantations allogénétiques ont été associées à un taux plus élevé d'infections que les transplantations autologues (38% versus 22%, respectivement). La fréquence rapportée de maladie veino-occlusives hépatiques (HVOD) a été de 17% (960/5798) selon la documentation générale et de 13% (153/1196) selon la sous-documentation [14% (43/316) pour les transplantations autologues et 12% (106/856) pour les transplantations allogénétiques]. Selon au moins une publication, les patients dont la zone initiale située sous la courbe et les concentrations plasmatiques (AUC) était supérieure à 1,500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$ étaient plus exposés au risque de développer une maladie veino-occlusive. Les cas de pneumonie interstitielle atteignaient 10% (262/2633) selon la documentation générale, et 11% (45/415) selon la sous-documentation. Ce taux, parmi les groupes de patient ayant reçu une transplantation allogénétique, était de 11% (39/348) en comparaison à 12% (4/34) pour ceux

ayant reçu une transplantation autologue. Les cas de convulsions reportés atteignaient 7,4% (170/2303 patients) selon la documentation générale, et 3,1% (15/482 patients) selon la sous-documentation. Dans le cas des patients ayant reçu un traitement anticonvulsant prophylactique, on relevait un taux de 1,7% (1/60) de convulsions.

Les sections suivantes décrivent des événements cliniquement significatifs survenant dans les deux essais cliniques IV Busulfan indépendamment d'une attribution.

Hématologiques : Aux doses conseillées et selon le planning de soins recommandé, le IV Busulfan a provoqué une myélosuppression sévère chez 100% des patients. Une leucopénie sévère s'est produite chez 92% des patients, une thrombocytopénie chez 86%, et une anémie chez 50%. À la suite d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, le retour à un nombre de neutrophile ≥ 500 cellules/mm³ a été constaté aux environs du 10^{ème} et du 13^{ème} jour post-opératoire, à la fois chez les patients ayant reçu une transplantation autologue et chez ceux ayant reçu une transplantation allogénique.

Gastro-intestinales : Les cas de toxicités gastro-intestinales ont été fréquents et ont été considérés, de façon générale, comme directement liés au médicament. Peu d'entre eux ont été considérés comme sérieux. Des nausées légères/modérées se sont produites chez 93% des patients et des vomissements moyens/modérés chez 91%, 28 jours après une greffe de sang et de moelle osseuse ; les nausées ont été sévères dans 4% des cas. L'incidence des vomissements au cours de l'administration IV Busulfan (BMT Day -7 à -4) était de 38% (39/103). Les cas de stomatites sévères ont concerné 13% des patients et se sont avérés moyens/modérés chez 83% d'entre eux ; 6% des patients ont développé une œsophagite moyenne à modérée. Une anorexie sévère s'est produite chez 16% des patients, tandis que chez 64% d'entre eux, elle était moyenne à modérée. Les cas de diarrhée étaient sévères chez 6% des patients et moyens à modérés chez d'entre eux 74%. Une constipation moyenne à modérée s'est produite chez 31% des patients ; la formation d'un iléus post-opératoire a eu lieu chez 7% des patients et s'est avérée grave dans 2% des cas. Quarante pourcent (40%) des patients ont rapporté une dyspepsie moyenne à modérée. Deux pourcent (2%) des patients ont souffert d'une hématomèse légère. Une gêne rectale moyenne à modérée s'est produite chez 24% des patients. Un patient (1%) a souffert de saignements gastro-intestinaux sévères, considérés comme dangereux.

Hépatiques : Une hyperbilirubinémie a été observée chez 37% des patients ; chez 3% d'entre

eux, elle représentait un risque mortel, et était associée à une maladie veino-occlusive, grave chez 8% des patients et moyenne à modérée chez 26% d'entre eux. Ce phénomène a également été associé à la maladie du greffon contre l'hôte, chez 6 patients. Une augmentation sévère de la transaminase glutamique-pyruvique sérique (TGPS) s'est produite chez 2% des patients. On a constaté une augmentation légère à modérée de la TGPS chez 23% des patients et une augmentation de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (TGOAS) chez 10% d'entre eux. Les augmentations de phosphatase alcaline étaient légères à modérées chez 12% des patients.

Une jaunisse moyenne à modérée s'est développée chez 8% des patients ; elle était associée à la maladie du greffon contre l'hôte et, dans 4% des cas, à une maladie veino-occlusive hépatique chez 4%. Une hépatomégalie moyenne à modérée a été relevée chez 5% des patients.

Maladie veino-occlusive hépatique : La maladie veino-occlusive hépatique (VOH) est une complication potentielle reconnue dans le cadre d'un traitement post-transplantation. Six des 103 patients (6%) ont développé une VOH; elle a été mortelle dans 2% des cas, sévère dans 2% des cas et modérée dans 2% des cas.

Maladie du greffon contre l'hôte : La maladie du greffon contre l'hôte s'est produite chez 15% des patients (9/61) ayant reçu une transplantation allogéniques; elle s'est avérée sévère dans 2% des cas et moyenne à modérée dans 13% des cas. 28 jours après avoir reçu une greffe de moelle osseuse, 3% supplémentaires de patients ont développé une maladie du greffon contre l'hôte, considérée dangereuse.

Œdème : Soixante-et-onze pourcent (71%) des patients ont souffert d'un œdème, d'une hypervolémie, ou d'une prise de poids ; dans tous les cas, ces phénomènes étaient moyens à modérés. Un seul patient (<1%) a développé un syndrome de perte capillaire modéré.

Infection/Fièvre : Bien que 39% des patients (40/103) ont souffert d'un ou plusieurs épisodes infectieux, 83% (33/40) de ces cas étaient moyens à modérés. Les cas de pneumonie ont été mortels dans 1% des cas et ont représenté un risque potentiel de décès chez 3% des patients. Les autres infections ont été considérées comme sévères dans 3% des cas. Des cas de fièvre ont été signalés chez 87% des patients ; il s'agissait de fièvres moyennes à modérées dans 84% des cas

et de fièvres sévères dans 3% des cas. 47% des patients ont souffert de sueurs froides, moyennes à modérées dans 46% des cas et sévère dans 1% des cas.

Cardiovasculaires : Des cas de tachycardie moyenne à modérée ont été constatés chez 50% des patients. D'autres anomalies du rythme cardiaque ont été relevées, toutes moyennes à modérées, telles que de l'arythmie (3%), de la fibrillation auriculaire (2%), des extrasystoles ventriculaires (1%) et de la bradycardie (1%). Des cas de thrombose moyenne à modérée se sont produits chez 27% des patients, et ont été généralement associés au cathéter veineux central. Un patient (1%) a souffert d'une thrombose de l'artère fémorale, qui a pu être contrôlée par une thérapie de coagulation. Une hypertension a été reportée chez 25% des patients, et s'est avérée sévère pour 1% d'entre eux. Une hypotension s'est produite chez 17% des patients et a été sévère dans 2% des cas. Une vasodilatation modérée a été signalée dans 23% des cas. D'autres problèmes cardiovasculaires se sont produits, tels qu'une cardiomégalie modérée, un électroencéphalogramme anormal (risque modéré), un épanchement péricardique modéré, une diminution de la fraction d'éjection (modérée) et une péricardite modérée ; l'ensemble de ces phénomènes s'est produit à une fréquence de 3% et dans la plupart des cas lors de la phase post-cyclophosphamide.

Pulmonaires : Une dyspnée moyenne à modérée a été signalée dans 22% des cas, et s'est avérée sévère dans 2% des cas. L'un des patients (1%) a souffert d'hyperventilation aigüe ; et chez 4 (4%) patients supplémentaire, ce phénomène a été évalué comme moyen à modéré. Une insuffisance respiratoire a été constatée sur deux patients (2%), soit en relation avec la VOH, soit en relation avec une hémorragie cérébrale ou une pneumonie. Une rhinite moyenne à modérée et une toux ont été signalées dans 44% et 36% des cas respectivement ; pour la plupart moyenne. Une épistaxis moyenne a été signalée chez 22% des patients, tandis qu'elle était modérée pour d'entre eux 1%. Des cas d'hémorragies alvéolaires ont été reportés ; ils étaient sévères dans 1% des cas et représentaient un risque potentiel de décès pour 1% des patients. D'autres problèmes d'ordre pulmonaires ont été constatés (moyens à modérés), y compris l'émission de sons anormaux pendant la respiration (34%), des pharyngites (27%), hoquets (17%), asthme (7%), atélectasies (3%), épanchements pleuraux (3%) et hypoxies (1%).

Neurologiques : Les cas les plus signalés ont été des cas non spécifiques de perturbations générales du système nerveux central : insomnies (80%), anxiété (65%), étourdissements (26%), et dépression (20%). La gravité de ces cas était moyenne à modérée, sauf dans le cas d'un patient (1%), qui a souffert d'insomnies sévères. Un patient (1%) a développé une hémorragie cérébrale qui s'est avérée potentiellement mortelle, avant de tomber dans le coma suite à un arrêt de différents organes, après une VOH. D'autres phénomènes, considérés comme sévères, ont inclus des délires (1%), de la nervosité (1%), de la confusion (2%), des hallucinations (1%), une forte agitation (1%) et une encéphalopathie (1%). L'un des patients (1%) a souffert de convulsions modérées pendant qu'il recevait de la cyclophosphamide ; toutefois, 99% des patients étaient traités prophylactiquement au moyen de phénytoïne.

Rénales : les cas de créatinine étaient moyens à modérés chez 17% des patients. Le taux d'azote uréique sanguin a augmenté chez 2% des patients, de manière grave chez 1% d'entre eux. 13% des patients ont souffert de dysurie, 11% d'oligurie et 9% d'hématurie ; tous les cas étaient moyens à modérés, sauf dans le cas d'une hématurie sévère (représentant 1% des cas). Une insuffisance rénale modérée a été signalée chez 2% des patients.

Cutanées : Des cas d'éruptions (50%) et de prurit (29%) moyens à modérés ont été signalés ; mais les conséquences se sont avérées légères dans les deux cas. Les cas d'alopecie ont été moyens chez 12% des patients et modérés chez 3%. 8% des patients ont souffert d'une éruption vésiculaire moyenne 8% et 7% ont signalé une éruption maculopapuleuse moyenne à modérée.

Métaboliques : des cas d'hyperglycémie ont été observés chez 57% des patients, et se sont avérés sévères pour 5% d'entre eux. Plus de la moitié des patients ont souffert de perturbations de l'équilibre électrolytique (perte de l'équilibre, dans la globalité), mais aucun de ces cas n'a été considéré sévère. Les cas d'hypomagnésémie relevés étaient moyens à modérés chez 64% des patients; les cas d'hypokaliémie étaient moyens à modérés chez 57% et sévères dans 1% des cas, les cas d'hypocalcémie étaient moyens et modérés pour 40% des patients et sévères pour 3% d'entre eux; les cas d'hypophosphatémie étaient moyens et modérés pour 21% des patients et enfin, les cas d'hyponatrémie étaient moyens et modérés pour 3% des patients.

Autres : D'autres événements ont été signalés : maux de tête (moyens/modérés 65%, sévères 4%), douleurs abdominales (moyennes/modérées 61%, sévères 2%), asthénie (moyenne/modérée

56%, sévères 1%), douleurs indéterminées (moyennes/modérées 40%, sévères 1%), réaction allergiques (moyennes/modérées 31%, sévères 1%), inflammation au niveau de l'injection (moyenne/modérée 23%) ou douleur au niveau de l'injection (moyenne/modérée 17%), douleur à la poitrine (moyenne/modérée 23%), douleur au dos (moyenne/modérée 18%), myalgie (moyenne/modérée 17%) et arthralgie (moyenne/modérée 13%).

Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit :

Les effets secondaires suivants ont été immédiatement signalés suite à la commercialisation du IV Busulfan: neutropénie fébrile; syndrome de lyse tumorale ; micro-angiopathie thrombotique (MAT), infections bactériennes, virales (ex : cytomegalovirus viraemia) et fongiques sévères ; septicémie, et hypoplasie dentaire. Dans la mesure où ces éléments ont été reportés volontairement par une population répondant à des critères spécifiques, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière précise leur fréquence, ni d'établir une relation de cause à effet avec le médicament.

OVERDOSE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Le principal effet toxique est une hypoplasie/aplasie sévère de la moelle osseuse et une pancytopenie, mais le système nerveux central, le foie, les poumons et le tractus gastro-intestinal peuvent également être affectés.

On ne connaît aucun remède précis en cas d'overdose de Busulfan, autre que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. L'état hématologique du patient devrait être surveillé de près et des mesures strictes devraient être prises, selon avis médical. Dans le cas où aucune transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'aurait lieu, la dose conseillée de Busulfan injectable constituerait une overdose de Busulfan. La survie d'un patient de 18 kilos et âgé de 4 ans, après administration d'une dose de 140-mg de Myleran[®] (sous forme de comprimés), a été signalée. Un cas d'administration orale de Busulfan à des doses supérieures à celles recommandées (2,1 mg/kg ; dose totale de 23,3 mg/kg) s'est produit sur un enfant de 2 ans avant une transplantation programmée de moelle osseuse. Une dose de 2,4 g s'est révélée mortelle chez un enfant de 10 ans. On a constaté que le Busulfan est un médicament dialyzable, une dialyse peut donc être envisagée en cas d'overdose. Le Busulfan est métabolisé par la combinaison du glutathion ; à cet effet, l'administration de glutathion peut être une option.

DOSE ET ADMINISTRATION

Le Busulfan injectable devrait être administré par voie intraveineuse, via un cathéter veineux central, par injections de deux heures, et ce toutes les 6 heures, pendant 4 jours consécutifs, pour atteindre une dose totale de 16 doses. Tous les patients devraient être traités en amont au moyen d'anticonvulsants, tels que de la phénytoïne, afin d'empêcher les convulsions, dans la mesure où le Busulfan est réputé pour traverser la barrière hémato-encéphalique. Des antiémétiques de catégorie 5-HT₃ devraient être administrés avant la première dose de Busulfan injectable et leur prise devrait se poursuivre de manière régulière, parallèlement à la prise de Busulfan injectable, ou dans le cadre d'un complément à un traitement préparatoire.

La dose habituelle de Busulfan injectable pour un adulte, conjointement à de la cyclophosphamide (dans le cadre d'un traitement préparatoire à une transplantation de moelle osseuse ou au remplacement de cellules sanguines périphériques) est égale à 0,8 mg/kg en fonction du poids idéal du corps ou de l'IMC correct, selon la valeur la plus basse. Dans le cas des patients obèses ou en obésité morbide, la dose devra être ajustée en fonction du poids du patient. L'Indice de Masse Corporel (IMC) devrait être calculé comme suit : taille en cm et poids au kg) : $IMC (kg ; hommes) = 50 + 0,91 \times (taille - 152)$; $IMC (kg, femmes) = 45 + 0,91 \times (taille - 152)$. Le poids idéal devrait être calculé de la manière suivante : $P.I = IMC + 0,25 \times (poids\ réel - IMC)$. La Cyclophosphamide dans combinaison avec du Busulfan IV a été administrée de deux jours en perfusion d'une heure à raison de 60 mg / kg le troisième jour du BMT, au plus tôt six heures après le 16 dose de Busulfan IV. Basé sur la littérature preuves, il semble y avoir des avantages pour la sécurité chez les patients malignités hématologiques recevant du cyclophosphamide 6 heures ou plus après IV busulfan.

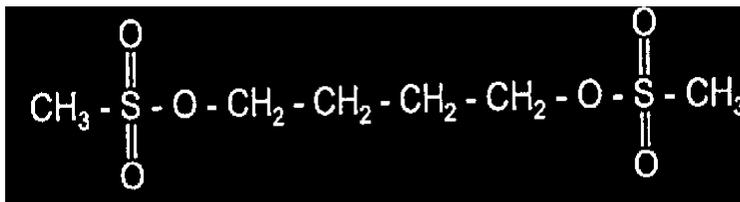
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom commun : Busulfan

Noms chimique : Butane-1,4-diyl di (méthanesulfonate)

Composition chimique :



Formule moléculaire : C₆H₁₄O₆S₂

Poids moléculaire : 246.3

Description : Le Busulfan est une poudre blanche (ou presque blanche) et cristalline, très légèrement soluble dans l'eau et dans l'éthanol, difficilement soluble dans l'acétone et l'acétonitrile.

pH (1% dans l'eau) : Environ 6,6

Intervalle de fusion : Environ 116°C

Composition :

Ingrédient actif : Chaque fiole de 10 mL vial contient 60 mg de Busulfan, USP.

Ingrédients non médicamenteux: Busulfan USP est dissout dans un pré-mélange de Busulfan (contient du diaméthylacétamide, de l'acide citrique anhydre et du glycol polyéthylénique).

Stabilité et recommandations de stockage :

Les fioles non ouvertes de Busulfan injectable doit être stockée de manière réfrigérée, entre 2 et -8 °C (36 - 46 °F).

Le Busulfan injectable, lorsqu'il est dilué dans du chlorure de sodium injectable à 0,9%, USP ou dans 5% de dextrose injectable, USP est stable à température ambiante (20-25°C) pour une durée de 8 heure mais l'injection doit avoir lieu pendant cette période. Le Busulfan pour injection dilué dans du chlorure de sodium injectable à 0,9%, USP ou 5% de dextrose injectable, USP est stable dans des conditions réfrigérées (2-8 °C) jusqu'à 12 heures, mais la perfusion doit être terminée dans ce délai.

LA CONGÉLATION DE PRÉPARATIONS DILUÉES DE BUSULFAN INJECTABLE N'EST PAS RECOMMANDÉE.

Solutions reconstituées :

Préparation pour administration par intraveineuse : Comme avec tout autre médicament nécessitant une supervision parentale, les mélanges intraveineux devraient être contrôlés visuellement afin de vérifier leur clarté, leur matière particulaire, leur précipité et leur décoloration avant d'être administrés, dès que cela est possible. Débarrassez-vous des restes de substances non utilisés. Le Busulfan injectable doit être dilué avant d'être administré, avec, au choix, de sodium de chlorure injectable à 0,9%, USP (solution saline classique), soit avec du dextrose injectable à 5%, USP (D5W). La quantité de diluant utilisée devrait être 10 fois égale au volume de Busulfan injectable utilisée, de sorte à ce que la concentration finale soit environ de 0,5 mg/mL. Par exemple, pour un patient de 70 kg, la quantité de médicament à administrer devra être calculée comme suit :

$(\text{Patient de 70 kg}) \times (0,8 \text{ mg/kg}) / (6 \text{ mg/mL}) = 9,3 \text{ mL de Busulfan injectable (dose totale de 56 mg)}$.

Pour préparer la solution finale à injecter, ajoutez 9,3 mL de Busulfan injectable à 93 mL de diluant (solution saline classique ou D5W), selon le calcul suivant :

$(9,3 \text{ mL de Busulfan injectable}) \times (10) = 93 \text{ mL du diluant choisi} + 9,3 \text{ mL de Busulfan injectable}$ pour obtenir une concentration finale de Busulfan égale à 0,54 mg/mL $(9,3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg/mL} / 102,3 \text{ mL} = 0,54 \text{ mg/mL})$.

Toutes les procédures de transfert nécessitent un respect précis des règles d'aseptisation, de préférence sous une hotte verticale à flux laminaire et le port de gants et de vêtements de protection. Avec une seringue munie d'une aiguille, prélevez dans la fiole le volume de Busulfan injectable calculé au préalable et déposez le contenu de la seringue dans un sac à perfusion intraveineuse (ou une seringue) contenant déjà la quantité de diluant choisi (solution saline classique ou D5W), en vous assurant que le liquide médicamenteux se dirige bien vers la solution. **NE DÉPOSEZ JAMAIS** le Busulfan injectable dans un sac à perfusion intraveineuse ne contenant pas de solution saline ni de D5W. Ajoutez toujours le Busulfan injectable au diluant, et non pas l'inverse. Mélangez bien le tout, en retournant le sac à perfusion à plusieurs reprises.

Les pompes de perfusion devraient être utilisées pour administrer la solution de Busulfan injectable diluée. Réglez le débit de la pompe de sorte à ce que le patient reçoive la dose complète de Busulfan injectable qui lui a été prescrite, en deux heures. Avant et après chaque perfusion, rincez le tube du cathéter avec environ 5 mL de sodium de chlorure injectable à 0,9%, USP ou avec du dextrose injectable à 5%, USP. NE JAMAIS PERFUSER en même temps qu'une autre solution intraveineuse dont la compatibilité n'est pas garantie. ATTENTION : LE BUSULFAN INJECTABLE NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRE PAR INJECTION INTRAVEINEUSE RAPIDE NI PAR BOLUS INTRAVEINEUX.

Produits administrable sous surveillance parentale :

Injection par intraveineuse

1) Sodium de chlorure injectable à 0,9%, USP

Taille de la fiole (mL)	Volume de diluant Ajouté (mL) (pour un patient de 70 kg)	Volume disponible (approx.) (mL) (pour un patient de 70 kg)	Concentration nominale par mL
10	93	102	0.5 mg

2) Dextrose injectable à 5%, USP

Taille de la fiole (mL)	Volume de diluant Ajouté (mL) (pour un patient de 70 kg)	Volume disponible (approx.) (mL) (pour un patient de 70 kg)	Concentration nominale par mL
10	93	102	0.6 mg

Par exemple, pour un patient de 70 kilos, la quantité de médicament à administrer devra être calculée comme suit :

(Patient de 70 kg) x (0,8 mg/kg) / (6 mg/mL) = 9,3 mL de Busulfan injectable (dose totale de 56 mg). Pour préparer la solution finale à injecter, ajoutez 9,3 mL de Busulfan injectable à 93 mL de diluant (solution saline classique ou D5W), selon le calcul suivant :

(9,3 mL de Busulfan injectable) x (10) = 93 mL de diluent + 9,3 mL de Busulfan injectable pour obtenir une concentration finale de Busulfan égale à 0,54 mg/mL (9,3 mL x 6 mg/mL / 102.3 mL = 0,54 mg/mL).

Consignes spécifiques :

Conseils pour la préparation et l'administration : Comme pour tout autre composé

cytotoxique, une attention toute particulière est requise lorsque vous manipulez ou préparez la solution de Busulfan injectable. Des réactions cutanées peuvent se produire en cas d'exposition accidentelle avec le produit. L'utilisant de gants est recommandée. Dans le cas où le Busulfan injectable ou la solution de Busulfan injectable diluée entrerait en contact avec la peau ou la muqueuse, nettoyez la peau ou la muqueuse à grande eau claire.

N'UTILISEZ PAS DE SERINGUES EN POLYCARBONATE NI D'AIGUILLE A FILTRES EN POLYCARBONATE AVEC LE BUSULFAN INJECTABLE.

Les procédures de manipulation et de mise au rebut de médicaments anti-cancer doivent être respectées. Plusieurs consignes à ce propos ont été publiées. Il n'existe pas de règle unique et spécifique ; les différentes consignes devraient être appliquées en fonction des situations.

DISPONIBILITES DES FORMES POSOLOGIQUES

Busulfan pour injection est fourni sous forme de solution stérile, claire et incolore de 10 ml dans des flacons en verre transparent scellés avec un joint en aluminium à clapet de couleur pourpre. Chaque flacon contient 60 mg de busulfan à une concentration de 6 mg/ml et est fourni dans un emballage d'un flacon. L'injection de busulfan doit être diluée comme indiqué avant l'administration.

PHARMACOLOGIE

Le Busulfan est un agent alkylant produisant des liens transversaux entre les protéines de l'ADm et une lésion des chromosomes susceptible d'être mortelle, à cause de la destruction rapide des cellules qu'elle génère. Actif à faibles doses, le Busulfan provoque une dépression sélective de la granulocytopoïèse. L'augmentation progressive de la dose administrée peut mener à une myélotoxicité générale, pouvant déboucher sur une ablation de la moelle osseuse, suite au décès des cellules.

Sur plusieurs espèces animales et chez l'Homme, l'administration de Busulfan par voie orale entraîne une dépression prolongée des cellules souches hémopoïétiques. Le médicament réduit la capacité des cellules à différentier la descendance et provoque une dépression hématologique sévère et sur la durée. Des doses élevées provoquent des dommages génétiques et génétiques importants et sont myéloablatives, tuant les cellules de la moelle.

La sélectivité du Busulfan pour les cellules de moelle a plusieurs explications. Une théorie est

basée sur la susceptibilité de cellules souches relativement indifférenciées pendant la phase G du cycle mitotique cellulaire à l'alkylation par le Busulfan. Le traitement au Busulfan pendant la phase G empêche la différenciation et la progression de la cellule par d'autres stades. L'examen microscopique de diverses populations de cellules souches indique une division cellulaire arrêtée avec polyploïdie et mort cellulaire. Les types plus différenciés de cellules progénitrices montrent relativement moins de dommages génétiques de l'exposition au Busulfan, qui a été attribuée à une exposition accrue dans la phase S du cycle cellulaire. Dans cette phase, la réparation active de l'ADN réduit les dommages causés par le Busulfan. Il y avait peu d'effets pharmacologiques aigus généraux du busulfan rapportés dans la littérature. Des doses plus élevées de busulfan dans la gamme myélotoxique produisent des vomissements et des crises myocloniques chez les animaux et chez l'homme, mais le traitement par des médicaments anticonvulsivants peut prévenir les crises, et le dropéridol et d'autres antiémétiques ont été utiles dans le traitement du vomissement. Des jaunissements ont été signalés chez des singes après une administration IV.

La plupart des effets secondaires rapportés pour le busulfan sont survenus plus de trois à quatre jours après des doses aiguës élevées ou un traitement chronique. Ces effets ont été attribués aux dommages génétiques causés par le Busulfan. La sélectivité relative du médicament pour les cellules progénitrices, ou tige, plus indifférenciées a été utilisée pour expliquer certaines actions du Busulfan sur d'autres systèmes d'organes, en particulier les changements gonadiques conduisant à la stérilité et à la distorsion lenticulaire et aux cataractes dans l'œil. Les dommages génétiques aux cellules alvéolaires peuvent expliquer la fibrose pulmonaire qui peut se produire dans le poumon après un traitement chronique par le Busulfan. En outre, les dommages mécaniques des cristaux de Busulfan dans le foie peuvent être la base de la maladie veino-occlusive. On remarque aussi aussi une faible incidence de la tamponnade cardiaque subite liée à l'hémocromatose qui se produit chez l'homme; Cela n'a pas été signalé chez les animaux. Aucun rapport n'a été trouvé dans la littérature sur la pharmacologie cardiovasculaire aiguë.

Des études pharmacocinétiques ont démontré que le Busulfan se distribue du sang à divers organes en quelques minutes, mais se trouve principalement dans le foie, les poumons et le cerveau. Malgré sa distribution tissulaire rapide, des niveaux faibles mais constants restent dans le plasma pendant une période prolongée. Après l'administration intrapéritonéale (IP) ou IV, trois principaux métabolites urinaires ont été identifiés : 3-hydroxysulfolane, tétrahydrothiophène 1-oxide et sulfolane. L'ion sulfonium du glutathion, ou γ -glutamyl- β - (S-tétrahydrothiophénium)

alanyl-glycine, a également été posé comme un métabolite urinaire, mais en raison de son instabilité, il n'a été mesuré que indirectement. Le Busulfan n'ayant pas réagi est excrété en petites quantités. Enfin, l'excrétion se produit principalement à travers l'urine suivie par le CO₂ expiré et les selles.

La pharmacocinétique du Busulfan IV a été étudiée chez 27 patients participant à deux essais prospectifs d'un schéma préparatoire du Busulfan / cyclophosphamide avant la greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques. Les patients ont reçu du Busulfan toutes les six heures pour un total de 16 doses sur quatre jours. Chez douze patients, la dose initiale a été administrée par voie orale à 1,0 mg / kg, suivie six heures plus tard par la première de 15 perfusions intraveineuses de 0,8 mg / kg pendant deux heures. Neuf des douze patients ont fourni des données pharmacocinétiques totalement analysables pour les modes d'administration par voie orale et intraveineuse (table 5). En comparant l'action de Busulfan IV au busulfan par voie orale dans le même groupe de patients, 92% des patients ont administré IV Busulfan sous la valeur cible (<1500 µMol.min) alors que seulement 67% des patients administrables administrés ce niveau cible. Parmi les trois patients qui n'ont pas pu être analysés, deux étaient dus à une absorption retardée de la formulation orale et un était dû à une collecte de plasma retardée.

Table 5 : Paramètres pharmacocinétiques sélectionnés suite à une administration de Busulfan par voie orale (1 mg/kg) et de IV Busulfan (0,8 mg/kg) / (n=9)

	Moyenne (échelle)	Moyenne (valeur)	CV (%)	Échelle
Concentration max. (ng/mL) Oral				
IV	728	870	30	608-1318
	1127	1167	12	997-1405
ASC (µMol•min)				
Orale	1356	1396	24	1021-1951
IV	1178	1156	14	965-1404
Demi-vie d'élimination (hr) Oral	3.17	3.55	33	2.41-5.66
IV	3.17	3.11	10	2.64-3.59
Volume de distribution (L/patient)				
Orale	54	58	27	36-78
IV	50	49	15	35-61
Clairance du plasma (mL/min/Patient)				
Orale	176	195	27	133-310
IV	181	182	16	148-245

Lorsque la concentration maximale, l'ASC, la demi-vie d'élimination et la clairance plasmatique sont comparées pour les voies d'administration intraveineuses et orales, le

Busulfan intraveineux a un profil pharmacocinétique plus constant chez les patients. Lorsque les coefficients de variation pour tous les paramètres pharmacocinétiques sont comparés, ceux pour le busulfan IV vont de 9,8% à 17% et ceux pour le busulfan oral de 17 à 46%. Le busulfan IV a démontré une cohérence entre la dose 1 et la dose 9 et entre la dose 9 et la dose 13 comme démontré par la prévisibilité du T_{max} , la reproductibilité de la C_{max} et de l'ASC et les faibles coefficients de variation de ces paramètres. Étant donné que le busulfan IV permet une exposition prévisible aux médicaments, le profil pharmacocinétique de la première dose de busulfan IV prédit avec une grande précision les valeurs de l'ASC à l'état d'équilibre des doses subséquentes. La prévisibilité du busulfan IV permet au médecin de cibler l'exposition systémique optimale pour atteindre l'équilibre approprié entre l'efficacité thérapeutique et les effets de la toxicité limitant la dose. Si la taille du corps du patient est normalisée en superficie corporelle (m^2) ou en poids corporel idéal ajusté, les différences de clairance ne sont pas significatives chez les groupes de poids corporel (poids insuffisant, normal, obèse et gravement obèse). Dans l'ensemble, 90% des patients ont administré IV Busulfan, ont maintenu des ASC inférieures au niveau cible de 1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{min}$. Quand IV Busulfan est livré, l'AUC résultant peut être prédit avec une grande précision. IV L'exposition systémique au busulfan est immédiate et complète en raison de l'administration intraveineuse.

Les études sur la distribution, le métabolisme et l'élimination du Busulfan injectable n'ont pas été effectuées; Cependant, la littérature sur le Busulfan oral est pertinente. En outre, pour moduler les effets sur les paramètres pharmacodynamiques, voir PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses.)

Le Busulfan atteint des concentrations dans le liquide céphalo-rachidien approximativement égales à celles du plasma. La fixation irréversible aux éléments plasmatiques, principalement l'albumine, a été estimée

$32,4 \pm 2,2\%$, ce qui est cohérent avec les propriétés électrophiles réactives de cet alkylateur. Le Busulfan est éliminé par conjugaison avec le glutathion, spontanément et par la glutathion S-transférase (GST).

Chez l'homme, environ 30% du Busulfan marqué au ^{14}C a été excrété dans l'urine en 48 heures; Des quantités négligeables ont été récupérées dans les fèces. L'absence de récupération complète de l'étiquette urinaire peut être due à la production de métabolites à vie longue ou à l'alkylation non spécifique des macromolécules.

ÉTUDES CLINIQUES

La documentation de l'innocuité et de l'efficacité du Busulfan en association avec le cyclophosphamide ou d'autres médicaments comme conditionnement avant la reconstitution des cellules progénitrices hématopoïétiques provient de deux sources :

I) l'analyse de deux essais cliniques prospectifs de Busulfan IV chez 103 patients diagnostiqués avec différentes tumeurs hématologiques,

II) une revue de la littérature mondiale traitant de l'utilisation clinique de Busulfan oral à haute dose dans le cadre de la transplantation depuis 1964. Quarante-deux publications (2 065 patients) ont été sélectionnées pour examen en fonction de la disponibilité du taux de greffe et des jours de greffe ainsi que Suffisants (≥ 23) pour donner confiance au taux de greffe rapporté. En outre, on a inclus des informations sur la réponse de la maladie, les rechutes, les durées de survie sans maladie et globale, les événements indésirables et la mortalité aiguë (décès dans le premier mois suivant la transplantation).

Essais cliniques :

Deux prospectives, à un bras, ouvertes, non contrôlées 103 patients administrés par voie intraveineuse ne diffèrent que par le fait que les cellules progénitrices hématopoïétiques origine autologue dans un essai et origine allogénique dans le autre et que les greffés allogéniques ont reçu la greffe contre la prophylaxie de la maladie de l'hôte. Les maladies incluses étaient la leucémie aiguë antérieure à la première rémission, à la première ou à la suite de la rechute, à la première rémission (à haut risque) ou aux échecs d'induction; La leucémie myéloïde chronique en phase chronique, phase accélérée ou crise de souffle; La maladie de Hodgkin récidivante réfractaire primaire ou résistante ou le lymphome non hodgkinien; Et le syndrome myélodysplasique. Les patients ont reçu des doses IV de Busulfan de 0,8 mg / kg toutes les 6 heures en perfusion de deux heures pendant 4 jours, suivis de 2 doses quotidiennes de cyclophosphamide à raison de 60 mg / kg une fois par jour pendant deux jours (régime BuCy2). Après une journée de repos, les cellules progénitrices hématopoïétiques ont été infusées. Les paramètres d'efficacité primaires dans ces études étaient la myeloablation (définie comme un ou plusieurs des éléments suivants: nombre absolu de neutrophiles [ANC] inférieur à $0,5 \times 10^9 / L$, nombre absolu de lymphocytes [ALC] inférieur à $0,1 \times 10^9 / L$, thrombocytopenie définie comme Un taux de plaquettes inférieur à $20\ 000 / mm^3$ ou un besoin de transfusion de

plaquettes), une greffe (ANC > 0,5 x 10⁹ / L), une rechute et une survie. Dans les deux études, tous les patients ont reçu et conservé leur 16/16 schéma posologique de Busulfan IV. Non patients ont été arrêtés du traitement en raison de les événements liés à IV Busulfan. Tous les patients ont présenté une myélosuppression profonde. Les études sont décrites séparément dans le Tableau 6 et le Tableau 7.

Table 6: Récapitulatif des études autologues et allogéniques avec IV Busulfan

Paramètre	Étude autologue	Étude allogénique
Nombre de patients	42 patients; 5 centres	61 patients; 7 centres
% pré-traités lourdement*	81%	48%
% maladie active	83%	75%
Durée moyenne avant neutropénie (ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L)	4 jours	4 days
Durée moyenne de la neutropénie	6 jours (échelle: 2-13)	9 jours (échelle: 1-28)
Durée moyenne de la lymphopénie	3 jours (échelle: 1-7)	4 jours (échelle: 1-19)
Durée moyenne avant greffe	10 jours (échelle: 8-19)	13 jours (échelle: 9-29)
% de patients ayant subi une rechute	43%	38%
Durée moyenne avant la rechute	146 jours (échelle : 13-463)	178 jours (échelle : 36-406)
% de patients libérés de la maladie (suivi moyen)	57% (321 jours)	62% (269 jours)
Survie	Au jour +100, le taux de survie a été de 100% (42/42). 80% en vie avec suivi moyen de 264 jours. Dix-huit morts en moyenne sur 217 jours.	Au jour +100, le taux de survie a été de 87% (53/61). 70% en vie avec suivi moyen de 288 jours. Dix-huit morts en moyenne sur 139 jours.
Non rechute à 100 jours	0,93	0,93

*Défini comme regroupant au moins l'un de ces facteurs : avant radiothérapie, ≥ 3 avant traitements chimiothérapeutiques ou avant transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Table 7: Récapitulatif des résultats chez les patients ayant reçu du IV Busulfan 0,8 mg/kg avant une transplantation de cellules souche hématopoïétique autologue ou allogénique

	Autologue (n=42)		Allogénique (n=61)	
	% Pts	Moyenne journalière (Échelle)	% Pts	Moyenne journalière (Échelle)
Myéloablation Neutrophile (<0.5x10 ⁹ /L)	100	+4 (-7 à +6)	100	+4 (-7 à +5)
Lymphocyte (<0.1x10 ⁹ /L)	69	+2 (-3 à +11)	75	+3 (-2 à +21)
Plaquette (<20,000/mm ³)	98	+6 (-3 à +9)	98	+5 (-7 à +10)
Greffe	100	+10 (+8 à +19)	100	+13 (+9 à +29)
Sans rechute @ +365 jours (Kaplan-Meier)	0,58		0,51	

Survie @ +365 jours (Kaplan-Meier)	0,71	0,67
Non rechute de la maladie @ +365 jours (Kaplan-Meier)	0,58	0,42

Jours exprimés sur la base TMO = jour 0

Schéma osologique alternatif

Ryu et al ont examiné la posologie de QD (3,2 mg / kg / jour sur trois perfusion d'une heure) de Busulfan IV dans un traitement randomisé l'étude en la comparant au dosage QID (0,8 mg / kg tous les six heures). On a constaté que tous les paramètres pharmacocinétiques (soit valeur ASC, clairance, etc) étaient comparables entre les deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée dans les taux et la durée de la greffe. Aucun problème de sécurité n'a été relevé dans l'essai QD; de plus, aucune différence significative n'a été constatée post-transplantation entre les deux bras ayant reçu la greffe. Les taux de survie étaient similaires entre les deux groupes. Une preuve supplémentaire de cet absence de différences a été apportée par le test Lima et al 2004 and Russell et al, 2002.

Débat établi sur la base de la documentation disponible :

2065 patients ont été traités au moyen d'une dose orale de Busulfan élevée, avec 42 publications analysées. La disponibilité des informations a largement varié selon les publications. Ces essais incluaient des doses orales élevées de Busulfan, combinées à d'autres agents chimiothérapeutiques, tels que la cyclophosphamide chez 87% des patients et un plus petit pourcentage avec radiothérapie. Différentes patients (adultes et enfants), ainsi que plusieurs types de maladies, ont été pris en compte dans ces études. Les données obtenues ont été les suivantes : 72% des transplantations étaient de type allogéniques et 28% étaient de type autologue. Certains cas de leucémie sévère ont été traités (52%), suivis de leucémie myéloïdes chroniques (26%), de lymphomes (8%), de myélomes multiples (8%), et de syndrome myélodysplasique (4%) et d'autres conditions (3%). L'intervalle des jours médians de la durée de la neutropénie chez les patients traités par un régime de conditionnement en busulfan oral à forte dose était de 7 à 11 jours pour les patients transplantés autologues et allogéniques combinés à la littérature.

Dans le cadre d'une étude de dose unique de busulfan avec des doses totales de 8-16 mg / kg, les nadirs des globules blancs se sont produits 2 à 8 jours après la transplantation et les niveaux de granulocytes (neutrophiles) ont été retrouvés à $0,5 \times 10^9 / L$ en moyenne 21 jours Intervalle de

14 à 26 jours). Parmi les 34 études rapportant la récupération des globules blancs à $0,5 \times 10^9 / L$, la moyenne des médianes était de 16,5 jours (intervalle des médianes de 8 à 42 jours). Parmi les 32 études, qui ont signalé greffe, 95% (1632/1712) des patients greffés.

Dix-huit articles ont fourni des analyses de la réponse de la maladie chez des patients atteints d'une maladie active lors d'une transplantation. Les taux de réponse complète et / ou partielle pour les patients sont présentés dans le tableau 8 selon la maladie.

Table 8 : Taux de réponse chez les patients ayant reçu une forte dose orale de Busulfan selon le type de maladie

Maladie	Réponse complète	Réponse partielle
LMA	12/12 (100%)	--
LLA	4/4 (100%)	--
LMC	25/26 (96%)	--
Myélome multiple	53/114(46%)	48/114 (42%)
Lymphome	43/73 (55%)	18/78 (23%)

La mortalité aiguë globale pour le Busulfan oral (jusqu'au jour 30) était de 6,7%, pour la transplantation autologue de 2,6% et pour la transplantation allogénique de 7,9%.

Des facteurs multiples, y compris l'état de la maladie, la thérapie antérieure, la thérapie de la thérapie du greffon contre l'hôte et l'âge du patient, ont été signalés pour influencer la rechute et la survie.

IV busulfan a également été utilisé comme traitement de conditionnement avant la transplantation de cellules souches pour le traitement de divers troubles génétiques et troubles immunitaires comprenant des troubles de la production de globules rouges, des troubles de stockage et des troubles sévères d'immunodéficience.

TOXICOLOGIE

Une étude de toxicité aiguë et deux études de toxicité à doses multiples ont été menées sur le busulfan IV. Dans cette étude de toxicité aiguë par voie intraveineuse, les rats mâles ont reçu des doses uniques de 1, 5, 10, 20 ou 40 mg / kg de deux lots de la formulation de busulfan; Un représentant un lot standard et un lot qui a subi une dégradation forcée. Le but de cette étude était de montrer que les produits de dégradation potentiels n'avaient pas d'incidence sur le profil de toxicité aiguë de la formulation de Busulfan. Une dose de 40 mg / kg des deux formulations a

produit une mortalité chez tous les animaux traités et 20 mg / kg de Busulfan de référence ont produit de la mortalité chez trois des cinq animaux traités. Aucun autre décès n'est survenu. Les signes cliniques étaient principalement limités à 20 mg / kg (les deux formulations) et comprenaient la croûte, l'excrétion anormale, la perte de cheveux, l'hypoactivité et l'apparence du matériel sur le nez, la bouche, les membres antérieurs du cou et les zones uro- et anogenital. Dans l'ensemble, l'incidence totale et le nombre de rats présentant des signes cliniques étaient plus élevés dans le groupe de Busulfan de référence de 20 mg / kg que dans le groupe de Busulfan dégradé à 20 mg / kg. Seuls des rapports isolés d'effets cliniques ont été observés à des doses de 10 mg / kg et moins. De plus, le gain de poids corporel et la consommation alimentaire ont diminué pendant la première et la troisième semaine chez les rats traités avec 20 mg / kg de Busulfan de référence. Lors de l'autopsie, des effets ont été notés dans les poumons des animaux mourant pendant le traitement et chez un animal survivant au traitement; Des observations isolées ont été rapportées dans d'autres systèmes d'organes. La DL50 pour la formulation de Busulfan de référence était de 19 mg / kg, mais la DL50 pour la formulation dégradée ne pouvait pas être calculée en raison du profil de mortalité; Il a été conclu qu'il était supérieur à 20 et inférieur à 40 mg / kg. Sur la base des signes cliniques, du poids corporel, de la consommation alimentaire et des données de mortalité, la formulation de Busulfan dégradée était moins toxique que la formulation de référence, probablement en raison d'un pourcentage légèrement inférieur de médicament actif.

Deux études de toxicité à doses multiples ont été menées sur le Busulfan IV. Dans les deux cas, le médicament a été administré par voie intraveineuse à des chiens beagle à des doses allant de 0,25 à 4 mg / kg q.i.d. Pendant 4 jours. La dose la plus élevée a produit une toxicité grave exprimée par l'hypoactivité, la prostration, une perte significative de poids corporel et une diminution de la consommation alimentaire; Ces effets nécessitaient l'euthanasie des animaux. D'autres effets moins graves liés au traitement observés à des doses supérieures à 0,25 mg / kg comprenaient une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, une toxicité hépatique (mesurée en élévations de l'alanine aminotransférase, de la phosphatase alcaline et de la gamma glutamyltransférase), des changements dans la chimie sérique et la toxicité hématopoïétique (C.-à-d. Diminution du nombre de globules blancs, de plaquettes et de reticulocytes). Aucune lésion macroscopique ou liée au traitement n'a été observée lors de l'autopsie. Le plus faible niveau d'effet non observable pour le Busulfan était de 0,25 mg / kg

q.i.d.

Des études menées sur des souris et des rats à partir de la littérature ont révélé que le Busulfan produit de la stérilité. Les spermatogonies étaient la cible principale chez les mâles et les ovocytes étaient la cible chez les femelles. En outre, l'exposition des rats enceintes après le 11^e jour de gestation a produit une stérilité pratiquement complète chez la progéniture. Le Busulfan a été tératogène produisant des effets indésirables sur le développement gonadique, gain de poids et le système musculo-squelettique.

Le Busulfan était mutagène dans les écrans in vitro et in vivo. Néanmoins, il n'existe que des preuves "limitées" pour un effet cancérigène du traitement au Busulfan. Des résultats mitigés ont été rapportés dans divers essais biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aggarwal C, Gupta S, Vaughan WP, et al. Amélioration des résultats du lymphome non Hodgkinien agressif à risque intermédiaire et élevé après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues substituant par voie intraveineuse pour busulfan orale dans un régime de busulfan, cyclophosphamide et étoposide. *Biol greffe de moelle sanguine* 2006;12(7):770-777.
2. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Résultats comparatifs de la greffe de cellules hématopoïétiques nonmyeloablative et myéloablatif pour les patients âgés de plus de 50 ans. *Sang* 2005; 105(4):1810-1814.
3. AMA Conseil des affaires scientifiques. Lignes directrices pour la manipulation antinéoplasiques parentérale. *J Am Med Assoc* 1985; 253:1590-1591.
4. Société américaine de pharmaciens d'hôpital. ASHP bulletin d'assistance technique sur la manutention de drogues cytotoxiques et dangereuses. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:1033-1049.
5. Andersson BS, de Lima M, Thall PF, et al. Une fois par jour i.v. busulfan et fludarabine (i.v. bu-grippe) se compare favorablement avec i.v. busulfan et cyclophosphamide (i.v. BuCy2) comme traitement de conditionnement prégreffe dans AML/MDS. *Biol greffe de moelle sanguine* 2008;14(6):672-684.
6. Angelucci E, Mariotti E, Lucarelli G, et al. Tamponnement cardiaque soudain après la chimiothérapie pour la greffe de moelle dans thalassémie. *The Lancet* 1992; 339:287-289.
7. Beelen DW, Quabeck K, Graeven U, Sayer HG, Mahmoud HK, Schaefer UW. Toxicité aiguë et premiers résultats cliniques d'une thérapie post-induction intensive utilisant un régime modifié de busulfan et de cyclophosphamide avec le sauvetage de la moelle osseuse autologue dans la première rémission de la leucémie myéloïde aiguë. *Sang* 1989; 74(5):1507-1516.
8. Bishop JB, Wassom JS. Toxicological review of busulfan (Myleran). *Mutation Research* 1986; 168(1):15-45.
9. Blanes M, de la Rubia J, Lahuerta JJ, et al. Dose quotidienne unique de busulfan et de melphalan par voie intraveineuse comme régime de conditionnement pour les patients atteints d'un myélome multiple en cours de transplantation de cellules souches autologues: un essai de phase II. *Lymphome de Loèche*. 2009; 50(2):216- 222.
10. Bollag W. L'effet de Myleran sur les gonades de rat. *Experientia* 1953; 9:268.
11. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP et al. L'itraconazole peut augmenter l'exposition systémique aux busulfan chez les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse. *GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)*. *Anticancer Res* 1996; 16:2083-

2088.

12. Clive D, Johnson KO, Spector JFS, Batson G, Brown MMM. Validation et caractérisation des L5178Y/TK^{+/-} système d'analyse mutagène pour lymphome de souris. *Mutation Res* 1979; 59:61-108.
13. Czerwinski M, Gibbs JP, Slattery JT. Conjugaison busulfan par glutathione s-transférases, alpha, mu et pi. *Drogue Metab dispos.* 1996;24(9):1015-1019.
14. Dean RM, Pohlman B, Sweetenham JW, et al. Survie supérieure après le remplacement de la busulfan par voie intraveineuse dans la greffe de cellules souches autologues pour un lymphome non hodgkinien avec busulfan, cyclophosphamide et étoposide. *Br J Haematol.* 2010; 148(2):226-234.
15. deLima M, Couriel D, Thall PF, et al. Busulfan et fludarabine intraveineux une fois par jour: résultats cliniques et pharmacocinétiques d'un myéloablatif, régime de conditionnement à toxicité réduite pour la greffe de cellules souches homologues chez AML et MDS. *Sang* 2004;104(3):857-864.
16. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, et al. Association de la zone busulfan sous la courbe avec la maladie Veno-occlusion après BMT. *Greffe de moelle osseuse* 1996; 17:225-230.
17. Eisenberg, S. Manipulation et administration sûres de la chimiothérapie antinéoplasiques. *J Infus Nurs.* 2009; 32:23-32.
18. Ehrsson H, Hassan M. Liaison de busulfan aux protéines plasmatiques et aux globules sanguins. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36(10):694-696.
19. Escalon MP, Stefanovic A, Venkatraman A, et al. Transplantation autologue pour lymphome non hodgkinien rechuté utilisant le busulfan intraveineux et la cyclophosphamide comme régime de conditionnement: une expérience de centre unique. *Greffe de moelle osseuse* 2009; 44:89-96.
20. Fox BW. Mechanism of action of methane sulfonates. In: Sartorelli AC, Johns DG, eds. *Antinéoplasiques et immunosuppresseurs, partie II.* Berlin: Springer Verlag; 1975:35-46.
21. Generoso WM, Stout SK, Huff SW. Effets de l'alkylation des produits chimiques sur la capacité reproductive des souris femelles adultes. *Recherche de mutation* 1971; 13:171-184.
22. Gibbs JP, Czerwinski M, Slattery JT. Conjugaison de busulfan-glutathion catalysée par le glutathion s-transférases du foie humain cytosolique. *Recherche sur le cancer* 1996; 56(16):3678- 3681.
23. Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulphan et la phénytoïne. *Ann Intern Med*

1989; 111(12):1049-1050.

24. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al. Pharmacocinétique de busulfan; corrélation avec la maladie de Veno-occlusion chez les patients en cours de greffe de moelle osseuse. *Chimiothérapie et pharmacologie du cancer* 1989; 25:55-61.
25. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, et al. Busulfan à haute dose et cyclophosphamide avec un soutien autologue de greffe de moelle osseuse dans les tumeurs malignes avancées chez les enfants: une étude de phase II. *J Oncologie clinique* 1986; 4(12):1804-1810.
26. Hassan M, Ehrsson H. Urinary metabolites of busulfan in the rat. *Drug Metabol Disposit* 1987; 15(2):399-402.
27. Hassan M, Ehrsson H, Smedmyr B, et al. Liquide céphalo-rachidien et concentrations plasmatiques de busulfan pendant la thérapie à dose élevée. *Greffe de moelle osseuse* 1989; 4:113-114.
28. Hassan M, Oberg G, Bjorkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence du traitement prophylactique par anticonvulsivants sur la cinétique busulphan à forte dose. *Chimiothérapie et pharmacologie du cancer* 1993; 33(3):181-186.
29. Jones RB, Frank R, Mass T. Manipulation sécuritaire des agents chimiothérapeutiques: un rapport du centre médical Mount Sinai. *CA-A Cancer J Clin* 1983; 33:258-263.
30. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Busulfan par voie intraveineuse et par voie orale dans le cadre d'un régime préparatoire de busulfan/cyclophosphamide pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques homologues: diminution de l'incidence de la maladie veinoocclusive hépatique (HVOD), mortalité liée à la HVOD et ensemble de 100 jours Mortalité. *Biol greffe de moelle sanguine* 2002; 8:493-500.
31. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, et al. Diminution de l'incidence de la maladie veino-occlusive hépatique et moins de dérangements hémostatiques associés à busulfan par voie intraveineuse vs busulfan par voie orale chez les adultes conditionnés avec busulfan + cyclophosphamide pour la greffe de moelle osseuse allogénique. *Ann Hematol* 2005; 84(5):321-330.
32. Marchand DH. Le rôle du glutathion et du glutathion s-transférases dans le métabolisme du busulfan. *Villes jumelles, MN: Université du Minnesota*; 1987. Thèse.
33. Marchand DH, Rimmel RP, Abdel-Monem MM. Excrétion biliaire d'un conjugué glutathione de busulfan et de 1,4-diiodobutane chez le rat. *Drogue Metabol disposit* 1988; 16(1):85-92.
34. Marcus R., Goldman J. Convulsions dues à une forte dose busulfan. *Lancet* 1984; 309:1463.
35. Martell RW, Sher C, Jacobs P, Monteagudo F. Busulfan à forte dose et épilepsie

myoclonique. *Annales de médecine interne* 1987; 106:173.

36. Maslov EN, Galenko AM. Cas de aplasie de hématopoïèse se développant après une dose unique de Myelosan. *Probl Gematol Perelliv Krovi* 1973;18(1):59.
37. Nadkarni MV, Trams EG, Smith PK. Les études préliminaires sur la distribution et le sort des TEM, TEPA, et Myleran dans l'humain. *Recherche sur le cancer* 1959; 19(7):713-718.
38. Commission nationale d'étude sur l'exposition cytotoxique. Recommandations pour la manipulation des agents cytotoxiques. 1987. Disponible par le Louis P. Jeffrey, Président, Commission nationale d'étude sur l'exposition cytotoxique. Université du Massachusetts de la pharmacie et des sciences connexes de santé, 179 Longwood Avenue, Boston, MA, 02115.
39. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, et al. L'effet du métronidazole sur la pharmacocinétique busulfan chez les patients en cours de transplantation de cellules souches hématopoïétiques, greffe de moelle osseuse 2003; 31(6):429-435.
40. Petersen FB, Sanders JE, Storb R, Bensinger WI, Clift RA, Buckner CD. Administration par inadvertance d'une dose de transplantation de busulfan plus importante que d'habitude-rapport d'un cas. *Transplantation* 1988;45(4):821-822.
41. Recommandations pour la manipulation sécuritaire des médicaments antinéoplasiques par voie parentérale. Washington, DC: Division de la sécurité, instituts nationaux de la santé; 1983. Ministère américain de la santé et des services humains, publication du service de santé publique NIH 83-2621.
42. Russell JA, Quinlan D, et al. Transplantation de frères et soeurs appariés utilisant une busulfan/fludarabine intraveineuse une fois par jour avec Thymoglobulin: un régime myéloablatif avec une faible mortalité non rechute chez tous les patients, sauf les plus âgés, atteints d'une maladie à haut risque. *Biol greffe de moelle sanguine* 2008; 14:888-895.
43. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C et al. Busulfan intraveineuse une fois par jour administrée avec fludarabine comme conditionnement pour une greffe de cellules souches homologues: Étude de la pharmacocinétique et des premiers résultats cliniques. *Biol greffe de moelle sanguine* 2002; 8:468-476.
44. Ryu S-G, Lee J-H, Choi S-J, Lee J-H, Lee Y-S, Seol M, et al. Comparaison randomisée de quatre fois par jour par rapport à une fois par jour par voie intraveineuse busulfan dans la thérapie de conditionnement pour la greffe de cellules hématopoïétiques. *Biol greffe de moelle sanguine* 2007; 13:1095-1105.
45. Seidenberg JM, Becker RA. Un résumé des résultats de 55 produits chimiques présélectionnés pour la toxicité du développement chez la souris. Tératogenèse,

cancérogénicité et mutagenèse 1987; 7:17-28.

46. Shulman HM, Hinterberger W. Syndrome de toxicité hépatique maladie veino-occlusive hépatique après transplantation de moelle osseuse. Une greffe de moelle osseuse 1992;10:197-214.
47. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE. Maladie pulmonaire induite par des médicaments cytotoxiques. Am J Med 1977; 62:608-615.
48. Stott H, Fox W, Girling DJ, Stephens RJ, Galton DAG. Leucémie aiguë après busulfan. Br Med J 1977; 2:1513-1517.
49. Sureda A, Perez de Oteyza J, Larana JG, Odriozola J. Busulfan à haute dose et convulsions. Ann Intern Med 1989;111:543-544.
50. Szczylik C, Ratajczak MZ, Urbanowska E, Jedrzejczak WW. Cinétique de destruction et de régénération du système hématopoïétique après administration de busulphan et de cyclophosphamide suivie d'une greffe de moelle osseuse. Paramètres du sang périphérique. Acta Med Pol 1989; 30(3-4):93-109.
51. Vassal G, Gouyette A, Hartmann O, Pico JL, Lemerle J. Pharmacocinétique des busulfan à forte dose chez les enfants. Chimiothérapie et pharmacologie du cancer 1989; 24(6):386-390.
52. Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, Hassan Z, Öberg G, Nilsson C, et al. L'effet de la busulphan sur la pharmacocinétique de la cyclophosphamide et son métabolite 4-hydroxy: influence de l'intervalle de temps sur l'efficacité thérapeutique et la toxicité liée au traitement. Greffe de moelle osseuse 2000; 25(9); 915-924.
53. Williams CB, Day SD, Reed MD, et al. Protocole de modification de dose utilisant le busulfan intraveineux (Busulfex) et le cyclophosphamide suivis d'une greffe de cellules souches de sang périphérique autologue ou homologue chez des patients atteints de tumeurs hématologiques. Biol greffe de moelle sanguine 2004; 10(9):614-623. Pour plus d'informations sur BUSULFEX, Trouvez la monographie de produit préparée pour les professionnels de la santé en visitant le site Web d'Health Canada (www.healthcanada.gc.ca); le site Web du fabricant (<http://otsukacanada.com/>), ou en appelant à 1-877-341-9245.
54. BUSULFEX[®] Monographie de produit, numéro de contrôle: 200963, Date de la révision: Mars 10, 2017.