

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrBUSULFEX^{MD}
(busulfan)

Solution injectable à 6 mg/mL

Antinéoplasique

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltée
Tokyo, 101-8535 Japon

Date de révision :
10 mars 2017

Distribué et commercialisé par :
Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent (Québec) H4S 2C9

N° de contrôle de la présentation :
200963

 Otsuka
Otsuka Canada Pharmaceutique

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr}BUSULFEX^{MD}

(busulfan) injectable 6 mg/mL

BUSULFEX (BUSULFAN) INJECTABLE EST UN PUISSANT AGENT CYTOTOXIQUE QUI PROVOQUE UNE PROFONDE MYÉLOSUPPRESSION À LA POSOLOGIE RECOMMANDÉE. IL DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ SOUS LA SUPERVISION D'UN MÉDECIN QUALIFIÉ EXPÉRIMENTÉ DANS L'USAGE DES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES ONCOLOGIQUES ET LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE PANCYTOPÉNIE GRAVE. LA GESTION APPROPRIÉE DU TRAITEMENT ET DE SES ÉVENTUELLES COMPLICATIONS N'EST POSSIBLE QU'EN PRÉSENCE DE RESSOURCES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le busulfan est un puissant agent cytotoxique et un alkylant bifonctionnel. En milieu aqueux, la libération du groupement méthanesulfonate produit des ions carbonium, lesquels peuvent déclencher l'alkylation de l'ADN, qui jouerait un rôle important dans l'effet cytotoxique.

La littérature actuelle suggère que des valeurs élevées d'aire sous la courbe (ASC) (> 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$) peuvent être associées à un risque accru d'hépatopathie veino-occlusive et/ou de crises convulsives.

La C_{max} , l'ASC, la $T_{1/2}$ et la clairance plasmatique moyennes du busulfan oral et de BUSULFEX i.v. (busulfan) sont indiquées ci-dessous (voir PHARMACOLOGIE).

Paramètre	Busulfan oral	BUSULFEX i.v.
C_{max} (ng/mL) (plage) (CV %)	870 (30 %)	1 167 (12 %)
ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}$) (CV %)	1 396 (24 %)	1 156 (14 %)
$T_{1/2}$ (h) (CV %)	3,55 (33 %)	3,11 (10 %)
Clairance plasmatique (mL/min) (CV %)	195 (27 %)	182 (16 %)

BUSULFEX intraveineux avait un tableau pharmacocinétique plus constant que celui du busulfan oral chez les patients.

Le busulfan atteint dans le liquide céphalo-rachidien des concentrations approximativement équivalentes aux concentrations plasmatiques. La liaison irréversible du busulfan aux composants plasmatiques, surtout à l'albumine, a été estimée à $32,4 \pm 2,2$ %, ce qui est compatible avec les propriétés réactives électrophiles de cet alkylant.

Le busulfan est surtout métabolisé par conjugaison avec le glutathion, tant spontanément que par glutathion S-transférase (GST).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BUSULFEX (busulfan) injectable est indiqué en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques et/ou radiothérapeutiques dans le schéma de conditionnement préalable à une greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques, incluant la leucémie lymphoïde lymphatique aiguë, la leucémie aiguë non lymphocytaire, la leucémie myéloïde aiguë, la leucémie myéloïde chronique, les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin, le myélome multiple et les syndromes myélodysplasiques. Dans tout schéma faisant appel à BUSULFEX, la maladie doit être soit réfractaire aux autres traitements ou comporter un risque suffisant de récurrence pour que la greffe de cellules progénitrices constitue le traitement de choix selon l'avis d'un médecin qualifié.

CONTRE-INDICATIONS

BUSULFEX (busulfan) injectable est contre-indiqué chez les patients sensibles, allergiques ou intolérants au médicament ou à ses excipients.

MISES EN GARDE

BUSULFEX (busulfan) injectable est un puissant cytotoxique qui provoque une profonde myélosuppression à la posologie recommandée. Il devrait être administré sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques oncologiques ainsi que dans la prise en charge de patients atteints de pancytopenie grave. La gestion appropriée du traitement et de ses éventuelles complications n'est possible qu'en présence de ressources diagnostiques et thérapeutiques appropriées.

La conséquence grave la plus fréquente du traitement par BUSULFEX à la posologie recommandée est une profonde myélosuppression, laquelle survient chez tous les patients. Des cas graves de granulocytopenie, de thrombocytopénie, d'anémie ou de toute association de ces dernières peuvent donc apparaître au cours du

traitement. Des hémogrammes fréquents, incluant une formule leucocytaire, ainsi que des numérations plaquettaires devraient être effectués en cours de traitement et jusqu'à ce que le patient soit complètement rétabli. La période médiane pour que les numérations absolues des polynucléaires neutrophiles soient inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ était de quatre jours après la greffe chez tous les patients. Les valeurs étaient revenues à la normale dans une période médiane de 10 jours après la greffe (période neutropénique médiane de 6 jours). L'usage prophylactique ou empirique d'anti-infectieux (antibactériens, antifongiques ou antiviraux) devrait être envisagé à titre de prévention et de prise en charge des infections durant la période neutropénique. Une thrombocytopénie ($< 25\ 000/mm^3$ ou nécessitant une transfusion de plaquettes) est survenue après une période médiane de 5 à 6 jours chez 98 % des patients. Une anémie (hémoglobine $< 8,0\ g/dL$) a été observée chez 69 % des patients. La transfusion de plaquettes ou de globules rouges devrait être utilisée selon les indications médicales.

Le busulfan peut être cancérigène chez l'humain. Des tumeurs secondaires ont été signalées chez des patients traités par BUSULFEX. Plusieurs cas de leucémie ont été dénombrés au cours des 5 à 8 années suivant l'administration d'un traitement par le busulfan oral. Le busulfan peut également causer une dysplasie cellulaire.

BUSULFEX peut entraîner une infertilité passagère ou permanente chez les deux sexes. L'insuffisance ovarienne et l'aménorrhée surviennent communément chez les femmes préménopausées soumises à un traitement de fond à faible dose par le busulfan pour traiter une leucémie myélogène chronique. La stérilité, l'azoospermie et l'atrophie testiculaire ont par ailleurs été signalées chez les patients de sexe masculin.

La dysplasie bronchopulmonaire avec fibrose pulmonaire constitue une complication rare du traitement chronique par le busulfan. Les symptômes apparaissent en moyenne 4 ans (4 mois- 10 ans) après le traitement.

Grossesse : Le busulfan peut se révéler nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe pour l'instant aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration de busulfan à des femmes enceintes. BUSULFEX ne doit pas être administré à une femme enceinte ou possiblement enceinte. Si BUSULFEX est utilisé durant la grossesse, ou si la grossesse survient en cours de traitement, la patiente devrait être informée des risques potentiels du traitement pour le fœtus. Il faut dire aux femmes aptes à procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et au cours des 6 mois suivants. BUSULFEX peut léser les spermatozoïdes et le tissu testiculaire, ce qui risque d'entraîner des anomalies génétiques du fœtus. Les patients de sexe masculin doivent être avisés de ne pas concevoir un enfant pendant leur traitement par BUSULFEX ni au cours des 6 mois suivants.

Allaitement : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Toutefois, étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et compte tenu également du risque de tumorigénicité observé avec le busulfan lors des études chez les humains et les animaux, l'allaitement doit être cessé pendant le traitement par BUSULFEX. L'innocuité de BUSULFEX n'a pas été établie chez la femme qui allaite.

Insuffisance hépatique : BUSULFEX n'a pas été administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique. Les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie, au moins trois cycles de chimiothérapie, ou encore une greffe de cellules progénitrices peuvent être davantage prédisposés à une hépatopathie veino-occlusive s'ils prennent BUSULFEX suivant la posologie recommandée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

PRÉCAUTIONS

Générales : À la posologie recommandée de BUSULFEX (busulfan), une profonde myélosuppression survient chez tous les patients, et peut se manifester sous la forme de neutropénie, de thrombocytopénie, d'anémie ou d'une association de ces dernières. Le patient devrait être surveillé à la recherche de signes d'infection localisée ou généralisée ou de saignement, et son statut hématologique devrait être évalué fréquemment.

La prudence est de rigueur dans l'administration de la dose recommandée de BUSULFEX à des patients ayant des antécédents de trouble convulsif, de traumatisme crânien ou encore qui reçoivent d'autres médicaments potentiellement épiléptogènes. L'administration prophylactique d'un traitement anticonvulsivant adéquat est recommandée chez ces patients (voir Interactions médicamenteuses). Des crises convulsives ont été signalées avec des doses élevées de busulfan oral.

Renseignements destinés aux patients : Les risques associés à BUSULFEX, y compris le risque de tumeur secondaire ou d'hépatopathie veino-occlusive, doivent être exposés au patient. Ce dernier doit également être prévenu qu'une surveillance régulière de son état s'impose durant le traitement. Tout patient apte à procréer doit être avisé du risque que pourrait poser BUSULFEX pour le fœtus, ainsi que de l'importance d'utiliser un moyen de contraception efficace durant et après le traitement et de signaler toute grossesse avérée ou soupçonnée à son médecin. Par ailleurs, le patient doit être informé de la possibilité de développer une baisse de la numération globulaire et, du besoin d'une perfusion de cellules souches hématopoïétiques. Le patient doit également communiquer immédiatement avec son médecin en cas de fièvre.

Surveillance : Les patients traités par BUSULFEX doivent subir chaque jour un hémogramme, incluant formule leucocytaire et numération plaquettaire, jusqu'à ce que la prise de greffe ait été confirmée.

Pour déceler une éventuelle hépatotoxicité, laquelle peut annoncer la survenue d'une hépatopathie veino-occlusive, les transaminases sériques, les phosphatases alcalines et la bilirubine doivent être évaluées quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe. Il faut également surveiller régulièrement la fonction cardiaque des patients sous BUSULFEX.

Interactions médicamenteuses : Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fluconazole (un antifongique). Toutefois, l'administration d'itraconazole peut réduire la clairance du busulfan de jusqu'à 25 % et en accroître la concentration plasmatique (l'ASC peut atteindre > 1500 µmol•min chez certains patients), ce qui risque d'accentuer l'effet de BUSULFEX. Le métronidazole augmente significativement les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui peut provoquer des effets toxiques liés au traitement.

On a signalé que la phénytoïne augmente la clairance du busulfan dans une mesure de 10 % ou plus, et ce, possiblement en raison de l'induction de la GST. Étant donné que pratiquement tous les patients sont empiriquement traités par des anticonvulsivants (phénytoïne, clonazépam), la dose de BUSULFEX devrait être ajustée pour tenir compte de cette augmentation de la clairance (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le busulfan est éliminé par conjugaison avec le glutathion. Étant donné que l'acétaminophène peut diminuer les concentrations du glutathion dans le sang et les tissus, l'utilisation concomitante ou préalable de ce médicament (< 72 heures) peut influencer sur la clairance du busulfan.

Populations particulières

Enfants : Le schéma de conditionnement de BUSULFEX énoncé ci-dessus a été utilisé chez des enfants dès l'âge de 5 mois. L'utilisation de BUSULFEX n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les enfants.

Patients plus âgés : Des patients de plus de 50 ans (n = 23) ont été traités avec succès par BUSULFEX; la réussite du traitement a été évaluée par la myéloablation et la prise de greffe. Par ailleurs, le médicament a été bien toléré chez ce groupe de patients.

Sexe/race : La dose de BUSULFEX ne nécessite aucun ajustement en fonction du sexe ou de la race.

Insuffisance rénale : Aucune étude n'a été menée chez des insuffisants rénaux; cependant, le busulfan n'est pas significativement métabolisé par le rein ni excrété dans l'urine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le traitement par BUSULFEX (busulfan) à la posologie recommandée provoque une profonde myélosuppression chez la totalité des patients, incluant granulocytopenie, thrombocytopenie et anémie ou encore une perte combinée des éléments figurés du sang. Tous les patients ont reçu 0,8 mg/kg de BUSULFEX en perfusion de deux heures toutes les six heures pour un total de 16 doses en quatre jours. Au total, 90 % des patients recevant cette dose de BUSULFEX ont conservé des valeurs d'ASC inférieures à 1 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$, ce qui a généralement été considéré comme efficace en termes de myélosuppression, de prise de greffe et de prévention des rechutes, ainsi que sûr en ce qui a trait à la diminution du risque d'hépatopathie veino-occlusive, d'infection aiguë et d'autres causes de morbidité.

Les patients qui reçoivent de fortes doses de busulfan suivies d'une greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques éprouvent une vaste gamme d'effets indésirables. Ces effets peuvent être causés aussi bien par la maladie, par un traitement antérieur, par des médicaments cytotoxiques ou autres médications prises en concomitance que par le busulfan.

Lors de ces études, une hépatopathie veino-occlusive est apparue chez 5,8 % (6/103) (1 des 42 patients ayant subi une autogreffe et 5 des 61 patients ayant subi une allogreffe) des patients traités par BUSULFEX et elle a causé la mort de 1,9 % (2/103) (2 des 61 patients ayant reçu une allogreffe, dont un qui avait déjà subi une greffe). L'un des deux patients décédés avait reçu un puissant prétraitement et avait déjà subi une greffe. Parmi les six patients reconnus par les chercheurs, quatre satisfaisaient aux critères de Jones, incluant les deux patients décédés et deux autres des cas dépistés, qui ont tous deux été résolus. Par conséquent, l'incidence de l'hépatopathie veino-occlusive selon les critères de Jones était de 3,8 % (4/103). L'hépatopathie veino-occlusive a été signalée chez 17 % des patients traités par de fortes doses de busulfan oral dans le cadre d'une greffe; de 5 à 6 % des patients sont décédés. Les transaminases sériques, la phosphatase alcaline et la bilirubine devraient être vérifiées régulièrement afin de déceler précocement tout signe d'hépatotoxicité.

Comme on le constate dans la documentation, l'hépatopathie veino-occlusive est une complication courante reconnue de divers protocoles préparatoires précédant une greffe. Le busulfan tant par voie orale que par voie i.v. a été associé à la survenue d'une hépatopathie veino-occlusive. L'incidence d'hépatopathie veino-occlusive a été comparée chez des patients ayant subi une allogreffe recevant du busulfan/cyclophosphamide (BuCy2) par voie orale ou i.v. en schéma de conditionnement (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1. Incidence de l'hépatopathie veino-occlusive chez les patients ayant subi une allogreffe : busulfan i.v. vs busulfan oral

Publication	Population	Schéma de conditionnement	N		Incidence de l'hépatopathie veino-occlusive (%)		Critères - hépatopathie veino-occlusive
			Busulfan i.v.	Busulfan oral	Busulfan i.v.	Busulfan oral	
Kashyap ³⁰	LMC, leucémie aiguë, SMD, LNH, MM	BuCy2	61	30	8	33	Cliniques
					5	20	Baltimore
Lee ³¹	LMA, LMC, LLA, SMD, autres	BuCy2	55	186	18,5	41,7	Seattle

BuCy2 : Le busulfan i.v. a été administré à raison de 0,8 mg/kg en perfusion de 2 heures toutes les 6 heures pour un total de 16 doses (jours -7 à -4). Le busulfan oral a été administré à la dose fixe de 1 mg/kg de poids corporel idéal ajusté toutes les 6 heures pour un total de 16 doses (jours -7 à -4). Le cyclophosphamide a ensuite été administré quotidiennement à raison de 60 mg/kg par perfusion i.v. de 1 heure pour un total de 2 doses (jours -3 et -2).

Bien qu'aucun cas n'ait été observé avec BUSULFEX, la tamponnade cardiaque (souvent mortelle) fréquemment précédée de douleur abdominale et de vomissements, a été signalée chez des patients atteints de thalassémie qui recevaient de fortes doses de busulfan oral et de cyclophosphamide.

Effets indésirables provenant d'essais cliniques et de banques de données sur la littérature médicale

Les renseignements sur les effets indésirables proviennent de deux essais cliniques (n = 103) effectués sur BUSULFEX (Tableaux 2 et 3) et de banques de données sur la littérature médicale (Tableau 4). Les études sur BUSULFEX ont permis de mettre en évidence de façon prospective des événements à enregistrer et de calculer la fréquence des divers effets indésirables. Tous les patients ont reçu 0,8 mg/kg de BUSULFEX en perfusion de deux heures toutes les six heures pour un total de 16 doses administrées en quatre jours. Les banques de données nous renseignent uniquement sur les événements sélectionnés par les auteurs. Leur fréquence est évaluée de façon approximative en tenant pour acquis que le nombre de patients (n) équivaut à la somme des patients inclus dans ces études qui portaient sur un événement en particulier. Au total 77 % des patients inscrits dans la banque de données ont reçu une dose totale de 16 mg/kg de busulfan. Outre la suppression attendue de la moelle osseuse entraînant souvent des infections opportunistes, qui peuvent être mortelles, les effets indésirables les plus pertinents au plan clinique concernaient le foie, les poumons et le cerveau.

Tableau 2 : Résumé de la fréquence (≥ 20 %) des effets indésirables hématologiques observés chez des patients ayant reçu BUSULFEX avant une autogreffe de cellules progénitrices hématopoïétiques (n = 103)

Effets indésirables hématologiques	Fréquence en % (Nombre de patients)
Anémie Grade 3 (65 à 79 g/L) Grade 4 (< 65 g/L)	62 (64) 6 (6)
Leucopénie Grade 3 ($1,0 \times 10^9$ à $1,9 \times 10^9$ cellules/L) Grade 4 (< $1,0 \times 10^9$ cellules/L)	0 (0) 96 (99)
Thrombocytopénie Grade 3 (25×10^9 à 49×10^9 cellules/L) Grade 4 (< 25×10^9 cellules/L)	2 (2) 91 (94)
Nombre médian de transfusions de plaquettes par patient Autogreffe (n = 41) Allogreffe (n = 60)	3 6
Nombre médian de transfusions de globules rouges par patient Autogreffe (n = 37) Allogreffe (n = 53)	3 4

Tableau 3 : Résumé de la fréquence (≥ 20 %) d'effets indésirables non hématologiques chez des patients ayant reçu BUSULFEX avant une autogreffe ou une allogreffe de cellules progénitrices hématopoïétiques (n = 103) jusqu'au 28^e jour suivant la greffe de moelle osseuse (GMO)

EFFETS INDÉSIRABLES NON HÉMATOLOGIQUES*	FRÉQUENCE EN %
ORGANISME EN ENTIER	
Fièvre	87
Céphalée	69
Douleur abdominale	62
Asthénie	56
Frissons	47
Douleur	41
Réaction allergique	32
Œdème généralisé	27
Inflammation au point d'injection	23
Douleur thoracique	22
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	
Tachycardie	50
Thrombose	27
Hypertension	25
Vasodilatation	23
APPAREIL DIGESTIF	
Nausée	97
Stomatite (mucosite)	96
Vomissements	91
Anorexie	80
Diarrhée	80
Dyspepsie	40
Constipation	31
Trouble rectal	24
MÉTABOLISME ET ALIMENTATION	
Hypomagnésémie	64
Hypokaliémie	58
Hyperglycémie	57
Hypocalcémie	43
Hyperbilirubinémie	37
Œdème	37
Élévation du taux d'ALT	25
Hypophosphatémie	21
SYSTÈME NERVEUX	
Insomnie	80
Anxiété	65
Étourdissements	26
Dépression	20
APPAREIL RESPIRATOIRE	
Rhinite	44
Toux	36
Trouble pulmonaire	34

EFFETS INDÉSIRABLES NON HÉMATOLOGIQUES*	FRÉQUENCE EN %
Pharyngite	27
Épistaxis	23
Dyspnée	23
PEAU ET PHANÈRES	
Éruption cutanée	50
Prurit	29

* Tous les effets indésirables signalés, peu importe leur gravité (toxicité de grades 1 à 4)

L'évaluation de l'innocuité des protocoles à base de doses élevées de busulfan oral avant la greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques telle que signalée dans la littérature est limitée par l'information retenue pour l'inclusion dans les rapports publiés. Les renseignements dont on dispose sur les effets indésirables du médicament proviennent de la *Subset Literature Database* et de la *Overall Literature Database*, lorsque ces dernières ont été mises à notre disposition. Le dénominateur de la fréquence de signalement est la somme des patients de ces études qui ont signalé un événement donné.

Les effets généraux non hématologiques qui ont été signalés sont notés au Tableau 4.

Tableau 4 : Fréquence en pourcentage des effets indésirables non hématologiques signalés d'après une revue de 43 publications sur l'utilisation de doses élevées de busulfan oral en schéma de conditionnement préalable à une greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques

Effets indésirables non hématologiques	Fréquence en % (Nombre de patients)
Mucosite/stomatite	85 (483/571)
Fièvre	83 (379/457)
Nausée/vomissements	72 (52/172)
Éruption cutanée	67 (38/57)
Diarrhée	58 (28/48)
Réaction GvH aigüe	45 (187/413)
Réaction GvH chronique	35 (301/848)
Infection	31 (128/407)
Cystite hémorragique	15 (149/968)
Hépatopathie veino-occlusive	13 (153/1 196)
Pneumonie interstitielle	11 (45/415)
Crises convulsives	3 (15/482)

La fréquence des réactions greffon contre hôte (GvH) aiguës s'élevait à 26 % (1 153/4 367 patients) d'après les données de la *Overall Literature Database*. Celle des réactions greffon contre hôte chroniques de tous grades était de 28 % (793/2 846) d'après la *Overall Literature Database* et de 35 % (301/848) d'après la *Subset Literature Database*. La fréquence d'infections était de 43 % (911/2 099) d'après la *Overall Literature Database* et de 31 % (128/407) d'après la *Subset Literature Database*. Les allogreffes ont été associées à une fréquence plus élevée d'infections que les autogreffes (38 % vs 22 %, respectivement). La fréquence signalée d'hépatopathies veino-occlusives s'élevait à 17 % (960/5 798) dans la *Overall Literature Database* et à 13 % (153/1 196) dans la *Subset Literature Database* [14 % (43/316) dans le cas d'autogreffes et 12 % (106/856) dans le cas d'allogreffes]. Au moins une publication a fait état du fait que les patients dont les valeurs initiales de l'ASC pour le busulfan étaient supérieures à 1 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ accusaient un risque plus élevé d'hépatopathie veino-occlusive. Par ailleurs, la pneumonie interstitielle a été signalée à une fréquence de 10 % (262/2 633) dans la *Overall Literature Database* et de 11 % (45/415) dans la *Subset Literature Database*. La fréquence chez les patients ayant subi une allogreffe était de 11 % (39/348) comparativement à 12 % (4/34) chez ceux qui avaient subi une autogreffe. Des crises convulsives ont été signalées à une fréquence de 7,4 % (170/2 303) dans la *Overall Literature Database* et de 3,1 % (15/482) dans la *Subset Literature Database*. Chez les patients recevant des anticonvulsivants en prophylaxie, la fréquence de crises convulsives était de 1,7 % (1/60).

Les paragraphes suivants décrivent les événements cliniquement significatifs survenus lors de deux essais cliniques sur BUSULFEX, sans égard à l'attribution.

Effets hématologiques : À la posologie indiquée, BUSULFEX a produit une profonde myélosuppression chez la totalité des patients. Une leucopénie profonde, une thrombocytopénie et une anémie ont été observées chez 92 %, 86 % et 50 % des patients, respectivement. Consécutivement à la perfusion de cellules progénitrices hématopoïétiques, la numération des polynucléaires neutrophiles est redevenue ≥ 500 cellules/ mm^3 au bout d'une période médiane de 10 jours et de 13 jours, dans le cas des autogreffes et des allogreffes, respectivement.

Effets gastrointestinaux : Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient fréquents et généralement attribués au médicament. Peu de ces effets ont été jugés graves. Des nausées légères ou modérées ont été signalées par 93 % des patients et des vomissements légers ou modérés, par 91 % des patients jusqu'au 28^e jour suivant la greffe de moelle osseuse (GMO); les nausées étaient graves chez 4 % des patients. La fréquence des vomissements durant le traitement par BUSULFEX (GMO : jour -7 à jour -4) s'élevait à 38 % (39/103). La stomatite s'est révélée grave chez 13 % des patients et légère ou modérée chez 83 % d'entre eux; 6 % des patients ont éprouvé une œsophagite légère ou modérée. Seize pour cent des patients ont signalé une anorexie grave et 64 %, une anorexie légère ou modérée. La diarrhée était grave chez 6 % des patients et légère ou

modérée chez 74 % des patients. Une constipation légère ou modérée est survenue chez 31 % des patients; une occlusion intestinale est apparue chez 7 % d'entre eux et s'est révélée grave chez 2 % des patients. Quarante pour cent des patients ont signalé une dyspepsie légère ou modérée. Deux pour cent des patients ont éprouvé une hématomèse légère. De plus, 24 % des patients ont éprouvé une gêne rectale légère ou modérée. Enfin, 1 % des patients ont eu des saignements gastro-intestinaux abondants qui ont été jugés graves.

Effets hépatiques : L'hyperbilirubinémie a été observée chez 37 % des patients; elle a été jugée potentiellement mortelle chez 3 % d'entre eux et associée à une hépatopathie veino-occlusive grave dans 8 % des cas et légère ou modérée dans 26 % des cas. Cet effet était associé à une réaction greffon contre hôte chez six patients. Des élévations marquées des taux d'alanine aminotransférase (ALT) sont survenues chez 2 % des patients, alors que des élévations légères ou modérées des taux d'ALT et d'aspartate aminotransférase (AST) ont été observées chez 23 % et 10 % des patients, respectivement. Les hausses du taux de phosphatase alcaline étaient légères ou modérées chez 12 % des patients. Un ictère de gravité légère ou modérée a été diagnostiqué chez 8 % des patients; il était associé à une réaction greffon contre hôte ou à une hépatopathie veino-occlusive dans 4 % des cas. Une hépatomégalie légère ou modérée est apparue chez 5 % des patients.

Hépatopathie veino-occlusive : L'hépatopathie veino-occlusive (HVO) constitue une complication potentielle reconnue du traitement de conditionnement préalable à une greffe. Six des 103 patients (6 %) ont présenté une HVO; la maladie s'est révélée fatale chez 2 % des patients, graves chez 2 % des patients et enfin modérée chez 2 % des patients.

Réaction greffon contre hôte (GvH) : Une réaction greffon contre hôte est apparue chez 15 % des patients (9/61) ayant subi des allogreffes; cette réaction a été grave dans 2 % des cas et légère ou modérée chez 13 % des patients. Vingt-huit jours après la GMO, un autre groupe de patients (3 %) a présenté une réaction GvH qui a été jugée grave.

Œdème : Au total 71 % des patients ont présenté une forme ou une autre d'œdème, d'hypervolémie ou de gain pondéral; tous les événements signalés étaient de gravité légère ou modérée. Un patient (< 1 %) a éprouvé un syndrome de fuite capillaire de gravité modérée.

Infection/fièvre : Bien que 39 % des patients (40/103) aient eu un ou plusieurs épisodes infectieux, 83 % (33/40) de ces épisodes ont été jugés légers ou modérés. La pneumonie a été mortelle chez 1 % des patients et potentiellement mortelle chez 3 % des patients. Les autres infections ont été jugées graves dans 3 % des cas. De la fièvre a été signalée chez 87 % des patients; elle était légère ou modérée chez 84 % des patients et grave chez 3 % d'entre eux. Enfin, 47 % des patients ont eu des frissons soit légers ou modérés (46 %) ou graves (1 %).

Effets cardiovasculaires : Une tachycardie légère ou modérée a été signalée chez 50 % des patients. Les autres anomalies du rythme, toutes de gravité légère ou modérée, incluaient l'arythmie (3 %), la fibrillation auriculaire (2 %), les extrasystoles ventriculaires (1 %) et la bradycardie (1 %). Une thrombose légère ou modérée est survenue chez 27 % des patients; elle était habituellement associée au cathéter veineux central. Un patient (1 %) a eu une thrombose fémorale grave qui a cédé à l'anticoagulothérapie. De l'hypertension a été signalée chez 25 % des patients et elle s'est révélée grave chez 1 % d'entre eux. On a aussi signalé de l'hypotension chez 17 % des patients, dont 2 % de cas graves. Une légère vasodilatation a été signalée chez 23 % des patients. Les autres effets indésirables cardiovasculaires incluaient une légère cardiomégalie, une légère anomalie du tracé ECG, un épanchement péricardique modéré, une fraction d'éjection modérément diminuée et une péricardite modérée; tous les effets ont été signalés à une fréquence d'au plus 3 % et principalement après l'administration du cyclophosphamide.

Effets pulmonaires : Une dyspnée légère ou modérée est survenue chez 22 % des patients; elle était grave chez 2 % des patients. Un patient (1 %) a souffert d'une tachypnée sévère; quatre autres patients (4 %) ont éprouvé une tachypnée légère ou modérée. Une insuffisance respiratoire a été observée chez deux patients (2 %), soit conjointement avec une hépatopathie veino-occlusive et une hémorragie cérébrale ou une pneumonie. Une rhinite légère ou modérée et de la toux ont été signalées chez 44 % et 36 % des patients respectivement; la plupart des épisodes étaient légers. Une épistaxis légère a été rapportée chez 22 % des patients et modérée chez 1 % des patients. Les hémorragies alvéolaires enregistrées étaient graves chez 1 % des patients et potentiellement mortelles chez 1 % des patients. Les autres effets pulmonaires de gravité légère ou modérée incluaient des bruits respiratoires anormaux (34 %), une pharyngite (27 %), un hoquet (17 %), de l'asthme (7 %), de l'atélectasie (3 %), un épanchement pleural (3 %) et une hypoxie (1%).

Effets neurologiques : Les effets indésirables neurologiques les plus communément signalés impliquaient des perturbations globales non spécifiques du système nerveux central; insomnie (80 %), anxiété (65 %), étourdissements (26 %) et dépression (20 %). Ces effets étaient de gravité légère ou modérée sauf chez un patient (1 %) qui a souffert d'insomnie grave. Un patient (1 %) a eu une hémorragie cérébrale menaçant le pronostic vital et ayant abouti à un coma à la suite d'une défaillance de plusieurs organes consécutive à une réaction de greffon contre hôte. Les autres événements jugés graves incluaient un délire (1 %), de la nervosité (1 %), une confusion (2 %), des hallucinations (1 %), une agitation (1 %) et une encéphalopathie (1 %). Un patient (1 %) a eu des crises convulsives mineures sous cyclophosphamide; cependant 99 % des patients avaient reçu un traitement préventif par la phénytoïne.

Effets rénaux : Le taux de créatinine était légèrement ou modérément élevé chez 17 % des patients. L'azote uréique sanguin était augmenté chez 2 % des patients, et cette augmentation était marquée chez 1 % d'entre eux. Au total, 13 % des patients ont éprouvé de la dysurie, 11 % de l'oligurie et 9 % de l'hématurie; tous ces effets étaient légers ou modérés, à l'exception d'une hématurie grave survenue chez 1 % des patients. Une insuffisance rénale modérée a été signalée chez 2 % des patients.

Effets dermatologiques : Des cas d'éruption cutanée légère ou modérée (50 %) et de prurit (29 %) ont été enregistrés; ces deux effets étaient surtout de gravité légère. L'alopecie était légère chez 12 % des patients et modérée chez 3 % d'entre eux. Une éruption vésiculaire légère a été signalée chez 8 % des patients et une éruption maculopapuleuse légère ou modérée a été constatée chez 7 % des patients.

Effets métaboliques : De l'hyperglycémie a été enregistrée chez 57 % des patients; elle était grave chez 5 % d'entre eux. Plus de la moitié des patients ont éprouvé des perturbations électrolytiques, habituellement une baisse des électrolytes, mais aucun cas n'a été jugé grave. L'hypomagnésémie était légère ou modérée chez 64 % des patients; l'hypokaliémie était légère ou modérée chez 57 % des patients et grave chez 1 % des patients; l'hypocalcémie était légère ou modérée chez 40 % des sujets et grave chez 3 % des patients; l'hypophosphatémie était légère ou modérée chez 21 % des patients et enfin, l'hyponatrémie était légère ou modérée chez 3 % des patients.

Divers : Les autres effets indésirables signalés incluaient : céphalée (légère ou modérée 65 %, grave 4 %), douleur abdominale (légère ou modérée 61 %, grave 2 %), asthénie (légère ou modérée 56 %, grave 1 %), douleurs non spécifiques (légère ou modérée 40 %, grave 1 %), réaction allergique (légère ou modérée 31 %, grave 1 %), inflammation au point d'injection (légère ou modérée 23 %), douleur au point d'injection (légère ou modérée 17 %), douleur thoracique (légère ou modérée 23 %), dorsalgie (légère ou modérée 18 %), myalgie (légère ou modérée 17 %) et arthralgie (légère ou modérée 13 %).

Effets indésirables post-commercialisation :

Les effets indésirables suivants proviennent de rapports spontanés reçus après la commercialisation de BUSULFEX : neutropénie fébrile; syndrome de lyse tumorale; microangiopathie thrombotique; infections graves d'origine bactérienne, virale (p. ex., infection à cytomégalo virus) et fongique; sepsis et hypoplasie dentaire. Comme ces manifestations sont déclarées spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec le médicament.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le principal effet toxique est une profonde hypoplasie/aplasie de la moelle osseuse et une pancytopenie, mais le système nerveux central, le foie, les poumons et l'appareil gastrointestinal peuvent également être touchés.

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage par le busulfan hormis une greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques. Le statut hématologique doit être étroitement surveillé, et des mesures d'appoint dynamiques doivent être instaurées au besoin. En l'absence de greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques, la posologie recommandée de BUSULFEX (busulfan) constituerait un surdosage par le busulfan. On a signalé qu'un enfant de quatre ans pesant 18 kg avait survécu à une dose unique de 140 mg de Myleran® en comprimés. Par ailleurs, on a administré par mégarde une dose de busulfan oral supérieure à la normale (2,1 mg/kg; dose totale de 23,3 mg/kg) à un enfant de deux ans avant une greffe de moelle osseuse; l'enfant n'a conservé aucune séquelle du surdosage. Une dose aiguë de 2,4 g de busulfan s'est révélée fatale pour un jeune garçon de dix ans. Un rapport a mentionné que le busulfan était dialysable; par conséquent la dialyse devrait être envisagée en cas de surdosage. Le busulfan est métabolisé par conjugaison avec le glutathion, donc l'administration de glutathion peut être considérée en cas de surdosage.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

BUSULFEX (busulfan) doit être administré par voie intraveineuse au moyen d'un cathéter veineux central en perfusion de deux heures toutes les six heures pendant quatre jours consécutifs pour un total de 16 doses. Tous les patients doivent au préalable recevoir un anticonvulsivant (p. ex., la phénytoïne) pour prévenir les crises convulsives, car le busulfan traverse la barrière hémato-encéphalique. Des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ doivent être administrés avant la première dose de BUSULFEX et maintenus selon un programme fixe tout au long du traitement par BUSULFEX ou envisagé jusqu'à la fin du schéma préparatoire.

La dose habituelle pour adultes de BUSULFEX en association avec le cyclophosphamide en schéma de conditionnement en vue d'une greffe de moelle osseuse ou du remplacement des cellules progénitrices du sang périphérique est de 0,8 mg/kg de poids corporel idéal ou de poids corporel réel, selon celui qui est le moins élevé. Chez les personnes obèses, ou très obèses, on doit envisager une posologie basée sur le poids corporel idéal ajusté. Le poids corporel idéal (PCI) doit être calculé comme suit : (taille en cm, et poids en kg) : PCI (kg; hommes) = 50 + 0,91 x (taille -152); PCI (kg; femmes) = 45 + 0,91 x (taille -152). Le poids corporel idéal ajusté (PCIA) doit être calculé comme suit : PCIA = PCI + 0,25 x (poids actuel - PCI). Du cyclophosphamide a été administré en concomitance avec BUSULFEX chacun des deux jours à raison d'une perfusion d'une heure à 60 mg/kg à compter du jour -3 de la GMO, au moins six heures suivant la 16^e dose de BUSULFEX.

D'après les données publiées, l'innocuité du traitement semble meilleure lorsqu'il s'écoule au moins 6 heures entre l'administration de BUSULFEX et du cyclophosphamide chez les patients atteints d'hémopathie maligne.

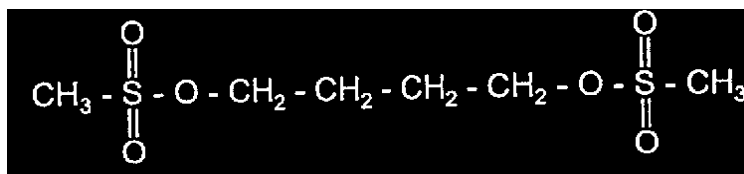
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : busulfan

Dénomination chimique : 1,4-butanediol-diméthanesulfonate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₆H₁₄O₆S₂

Poids moléculaire : 246,31

Description : Le busulfan est une poudre cristalline blanche très peu soluble dans l'eau, modérément soluble dans l'acétone et légèrement soluble dans l'éthanol. Le profil de pH n'est pas applicable puisque le produit n'est que très peu soluble dans l'eau.

Intervalle de fusion : 115 à 118 °C

Composition:

Principe actif : Chaque flacon de 10 mL contient 60 mg de busulfan, USP.

Ingrédients non médicinaux : Chaque flacon de 10 mL contient 3,333 mL de diméthylacétamide et 6,667 mL de polyéthylèneglycol 400, N.F.

Stabilité et recommandations d'entreposage :

Les flacons non entamés de BUSULFEX injectable doivent être réfrigérés entre 2 et 8 °C (36 à 46 °F).

BUSULFEX dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP est stable à la température ambiante de 25 °C pendant au plus 8 heures, mais la perfusion doit être faite à l'intérieur de ce délai. BUSULFEX dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP est stable lorsqu'il est réfrigéré (entre 2 et 8 °C) pendant au plus 12 heures, mais la perfusion doit être faite à l'intérieur de ce délai.

LA CONGÉLATION DES PRÉPARATIONS RECONSTITUÉES DE BUSULFEX N'EST PAS RECOMMANDÉE.

Solutions reconstituées :

Préparation pour administration intraveineuse : À l'instar de tous les médicaments destinés à l'administration parentérale, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour vérifier la clarté de la solution, la présence de matières particulaires, d'un précipité, de décoloration et de fuite avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Jeter toute portion inutilisée du médicament. BUSULFEX doit être dilué avant usage soit dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP (solution physiologique salée) ou dans une solution de dextrose à 5 %, USP (D5W). La quantité de diluant doit être dix fois supérieure au volume de BUSULFEX injectable, de façon que la concentration finale soit d'environ 0,5 mg/mL. Par exemple, pour un patient de 70 kg, la quantité de médicament à administrer serait calculée comme suit :

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

Pour préparer la solution finale destinée à la perfusion, ajouter 9,3 mL de BUSULFEX à 93 mL de diluant (solution physiologique salée ou D5W) suivant le calcul ci-dessous :

$$(9,3 \text{ mL de BUSULFEX}) \times (10) = 93 \text{ mL de l'un ou l'autre diluant plus les 9,3 mL de BUSULFEX pour obtenir une concentration finale de busulfan de 0,54 mg/mL}$$

$$(9,3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg/mL} / 102,3 \text{ mL} = 0,54 \text{ mg/mL}).$$

Toutes les manœuvres de transfert exigent le respect strict de techniques aseptiques, préférablement le recours à une hotte à flux laminaire vertical et le port de gants et de vêtements de protection. À l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille, retirer le volume calculé de BUSULFEX injectable du flacon et déverser le contenu de la seringue dans un sac à perfusion (ou seringue) contenant déjà la quantité calculée de solution physiologique salée ou de D5W, en vous assurant que le médicament s'écoule librement jusque dans la solution. NE PAS mettre BUSULFEX injectable dans un sac à perfusion ne contenant pas de solution physiologique salée ou de D5W. Toujours s'assurer d'ajouter BUSULFEX au diluant, et non le diluant à BUSULFEX. Mélanger à fond la solution en inversant le sac ou la seringue plusieurs fois.

Des pompes à perfusion doivent être utilisées pour administrer la solution diluée de BUSULFEX. Régler la vitesse de perfusion de la pompe de façon à injecter la totalité de la dose prescrite de BUSULFEX en deux heures. Avant et après chaque perfusion, rincer le cathéter central à demeure avec environ 5 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de solution de dextrose à 5 %, USP. NE PAS perfuser conjointement avec une autre solution intraveineuse dont la compatibilité est inconnue. MISE EN GARDE : BUSULFEX NE

DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ EN PERFUSION INTRAVEINEUSE RAPIDE NI EN BOLUS.

Produits pour administration parentérale :

Perfusion intraveineuse

1) Solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP

Format du flacon (mL)	Volume de diluant à ajouter (mL) (pour un patient de 70 kg)	Volume disponible approximatif (mL) (pour un patient de 70 kg)	Concentration nominale par mL
10	93	102	0,5 mg

2) Solution de dextrose à 5 %, USP

Format du flacon (mL)	Volume de diluant à ajouter (mL) (pour un patient de 70 kg)	Volume disponible approximatif (mL) (pour un patient de 70 kg)	Concentration nominale par mL
10	93	102	0,5 mg

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

$(\text{patient de 70 kg}) \times (0,8 \text{ mg/kg}) / (6 \text{ mg/mL}) = 9,3 \text{ mL de BUSULFEX (dose totale de 56 mg)}$. Pour préparer la solution finale destinée à la perfusion, ajouter 9,3 mL de BUSULFEX à 93 mL de diluant (solution physiologique salée ou D5W) suivant le calcul ci-dessous :

$$(9,3 \text{ mL de BUSULFEX}) \times (10) = 93 \text{ mL de l'un ou l'autre diluant plus les 9,3 mL de BUSULFEX pour obtenir une concentration finale de busulfan de } 0,54 \text{ mg/mL}$$

$$(9,3 \text{ mL} \times 6 \text{ mg/mL} / 102,3 \text{ mL} = 0,54 \text{ mg/mL}).$$

Instructions spéciales :

Précautions pour la préparation et l'administration : Comme pour les autres agents cytotoxiques, certaines précautions s'imposent lors de la manipulation et de la préparation de la solution de BUSULFEX. Des réactions cutanées peuvent survenir en cas d'exposition accidentelle au produit. Le port de gants est recommandé. Advenant que BUSULFEX ou la solution de BUSULFEX diluée entre en contact avec la peau ou les muqueuses, rincer à fond la peau ou les muqueuses avec de l'eau.

NE PAS UTILISER DE SERINGUES EN POLYCARBONATE OU DE FILTRES SERINGUES EN POLYCARBONATE AVEC BUSULFEX.

Des mesures appropriées pour la manipulation et la disposition des anticancéreux doivent être envisagées.

Plusieurs guides pratiques ont été publiés à ce sujet. Il n'y a pas de consensus en ce qui concerne la nécessité ou la pertinence de toutes les mesures recommandées dans ces guides.

PRÉSENTATION

BUSULFEX (busulfan) injectable est présenté sous forme de solution stérile dans des flacons unidose en verre transparent de 10 mL contenant chacune 60 mg de busulfan à la concentration de 6 mg/mL pour perfusion intraveineuse. BUSULFEX est présenté en emballages de huit flacons.

PHARMACOLOGIE

Le busulfan est un alkylant qui produit une réticulation de l'ADN et des lésions chromosomiques potentiellement fatales aux cellules en mitose rapide. Aux plus faibles doses actives, le busulfan cause une suppression sélective de la granulocytopoïèse. L'augmentation de la dose entraîne une myélotoxicité générale progressive aboutissant à la myéloablation causée par la mort cellulaire.

Chez plusieurs espèces animales comme chez l'humain, des doses de busulfan administrées par voie orale provoquent une suppression prolongée des cellules progénitrices hématopoïétiques. Le médicament diminue la capacité de la cellule à différencier la descendance et produit une suppression hématologique tardive mais prolongée. Des doses élevées de busulfan causent d'importantes lésions génétiques et des bris d'ADN en plus d'être myéloablatives, détruisant les cellules médullaires.

La sélectivité du busulfan pour les cellules médullaires comporte plusieurs explications. L'une des théories proposées se fonde sur la sensibilité de cellules souches relativement indifférenciées à l'alkylation par le busulfan durant la phase G du cycle mitotique de la cellule. L'administration de busulfan durant la phase G empêche la différenciation et la progression de la cellule vers les autres stades du cycle. L'examen microscopique de différentes populations de cellules souches montre une division cellulaire avortée avec polyploidie et mort cellulaire. Les types plus différenciés de cellules progénitrices présentent relativement moins de lésions génétiques causées par l'exposition au busulfan, ce qui a été attribué à une exposition accrue au cours de la phase S du cycle cellulaire. Durant cette phase, la réparation de l'ADN atténue les lésions causées par le busulfan. La littérature ne fait état que de peu d'effets pharmacologiques aigus généraux imputables au busulfan. Des doses plus élevées de busulfan se situant à l'intérieur de la zone myélotoxique provoquent des vomissements, ainsi que des crises myocloniques chez l'homme et l'animal. Cependant l'administration d'anticonvulsivants peut prévenir ces crises, tandis que le dropéridol et d'autres antiémétiques se sont révélés utiles pour maîtriser les vomissements. Des bouffées congestives ont été signalées chez les singes après l'administration intraveineuse du médicament.

La plupart des effets secondaires signalés avec le busulfan sont survenus plus de trois à quatre jours après

l'administration de doses aiguës élevées ou de doses de fond. Ces effets ont été attribués aux lésions génétiques causées par le busulfan. La sélectivité relative du médicament pour les cellules progénitrices, ou souches, plus indifférenciées a été utilisée pour expliquer certaines actions du busulfan sur d'autres systèmes de l'organisme, en particulier des changements gonadiques entraînant la stérilité ainsi que la distorsion du cristallin et des cataractes. Des lésions génétiques aux cellules alvéolaires peuvent expliquer la fibrose pulmonaire susceptible de survenir à la suite d'un traitement de fond par le busulfan. De plus, des lésions mécaniques causées par les cristaux de busulfan dans le foie pourraient être à l'origine de l'hépatopathie veino-occlusive. On constate également une faible incidence de tamponnade cardiaque soudaine liée à l'hémochromatose pouvant survenir chez l'homme; cela n'a cependant pas été signalé chez l'animal. La littérature ne fait état d'aucun effet cardiovasculaire aigu lié au médicament.

Des études de pharmacocinétique ont démontré que le busulfan passe du sang à divers organes en quelques minutes, mais qu'il se retrouve principalement dans le foie, les poumons et le cerveau. Malgré sa distribution tissulaire rapide, des concentrations peu élevées mais constantes du médicament demeurent dans le plasma pendant une période prolongée. Suivant l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse de busulfan, on a décelé dans les urines trois principaux métabolites : 3-hydroxysulfolane, tétrahydrothiophène 1-oxide et sulfolane. L'ion sulfonium du glutathion, ou γ -glutamyl- β -(S-tétrahydrothiophène) alanyl-glycine, a aussi été proposé au nombre des métabolites urinaires possibles, mais il n'a fait l'objet que de mesures indirectes en raison de son instabilité. Du busulfan inchangé est excrété en petites quantités. Enfin, l'excrétion se produit surtout par la miction, ainsi que par l'exhalation de CO₂ et la défécation.

Les propriétés pharmacocinétiques de BUSULFEX (busulfan) ont été étudiées chez 27 patients prenant part à deux essais prospectifs sur l'administration d'un traitement de conditionnement par l'association busulfan/cyclophosphamide avant une greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques. Les patients ont reçu du busulfan toutes les six heures pour un total de 16 doses administrées en quatre jours. Chez douze des patients, la dose initiale a été administrée par voie orale à raison de 1,0 mg/kg, suivie six heures plus tard de la première de 15 perfusions de 0,8 mg/kg d'une durée de deux heures chacune. Neuf de ces douze patients ont fourni des données pharmacocinétiques parfaitement analysables tant pour les voies d'administration orale qu'intraveineuse (Tableau 5). Après comparaison de l'action de BUSULFEX à celle du busulfan oral chez un même groupe de patients, on a constaté que 92 % des patients qui avaient reçu BUSULFEX avaient conservé des valeurs de l'ASC inférieures à la valeur cible ($< 1\ 500\ \mu\text{mol}\cdot\text{min}$) tandis que seulement 67 % des patients évaluable qui avaient reçu du busulfan oral présentaient une ASC inférieure à cette valeur cible. Les données de trois patients n'ont pas pu être analysées; dans deux cas en raison d'une absorption tardive de la préparation orale et dans l'autre, en raison d'un prélèvement plasmatique tardif.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques sélectionnés à la suite de l'administration de busulfan oral (1 mg/kg) et de BUSULFEX (busulfan) injectable (0,8 mg/kg) (n = 9)

	Médiane	Moyenne	CV (%)	Plage
Concentration maximale (ng/mL)				
oral	728	870	30	608-1 318
i.v.	1 127	1167	12	997-1 405
ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}$)				
oral	1356	1396	24	1 021-1 951
i.v.	1 178	1156	14	965-1 404
Demi-vie d'élimination (h)				
oral	3,17	3,55	33	2,41-5,66
i.v.	3,17	3,11	10	2,64-3,59
Volume de distribution (L/patient)				
oral	54	58	27	36-78
i.v.	50	49	15	35-61
Clairance plasmatique (mL/min/patient)				
oral	176	195	27	133-310
i.v.	181	182	16	148-245

Une comparaison de la concentration maximale, de l'ASC, de la demi-vie d'élimination et de la clairance plasmatique des voies orale et intraveineuse révèle que le busulfan intraveineux affichait un tableau pharmacocinétique plus cohérent. Par ailleurs, une comparaison des coefficients de variation pour tous les paramètres pharmacocinétiques révèle que ceux du BUSULFEX variaient de 9,8 à 17 % et que ceux du busulfan oral variaient de 17 à 46 %. BUSULFEX s'est révélé constant entre la 1^{re} et la 9^e doses ainsi qu'entre la 9^e et la 13^e doses comme en témoignent la prévisibilité de la T_{max} , la reproductibilité de la C_{max} à l'état d'équilibre et l'ASC, ainsi que les faibles coefficients de variations de ces paramètres. Comme BUSULFEX permet une exposition prévisible au médicament, le tableau pharmacocinétique de la première dose intraveineuse de BUSULFEX permet de prévoir très précisément les valeurs de l'ASC à l'état d'équilibre des doses subséquentes. La prévisibilité de BUSULFEX permet par ailleurs au médecin de cibler l'exposition systémique optimale requise pour atteindre un équilibre approprié entre l'efficacité thérapeutique et les effets toxiques limitant la dose. Si la taille du patient est normalisée en zone de surface corporelle (m^2) ou en poids

corporel idéal ajusté, on constate que les différences en termes de clairance ne sont pas significatives entre les différents groupes de poids corporel (poids insuffisant, poids normal, obésité et obésité morbide).

Dans l'ensemble, 90 % des patients ayant reçu BUSULFEX ont conservé des valeurs d'ASC inférieures à la valeur cible de 1 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$. Il est possible de prévoir très précisément l'ASC lorsqu'on administre BUSULFEX.

L'exposition systémique à BUSULFEX est immédiate et complète en raison de l'administration intraveineuse. Aucune étude n'a été faite sur la distribution, la biotransformation et l'élimination de BUSULFEX, cependant la littérature portant sur le busulfan oral est pertinente. En outre, pour obtenir plus de renseignements sur les effets modulateurs et les paramètres pharmacodynamiques, voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses.

Le busulfan atteint dans le liquide céphalo-rachidien des concentrations approximativement égales aux concentrations plasmatiques. La liaison irréversible aux composants plasmatiques, en particulier à l'albumine, a été estimée à $32,4 \pm 2,2$ %, ce qui est compatible avec les propriétés réactives électrophiles de cet alkylant.

Le busulfan est éliminé par conjugaison avec le glutathion, soit spontanément soit par la glutathion S-transférase (GST). Chez l'humain, environ 30 % du busulfan marqué au ^{14}C a été excrété dans l'urine en 48 heures; des quantités négligeables du médicament ont été retrouvées dans les fèces. La récupération incomplète du marqueur urinaire peut être attribuable à la production de métabolites à vie longue ou à l'alkylation non spécifique de macromolécules.

ÉTUDES CLINIQUES

La documentation sur l'innocuité et l'efficacité du busulfan administré en concomitance avec le cyclophosphamide ou d'autres médicaments comme conditionnement préalable à la reconstitution de cellules progénitrices hématopoïétiques provient de deux sources :

- i) l'analyse de deux essais cliniques prospectifs effectués sur BUSULFEX (busulfan) auprès de 103 patients atteints de divers cancers hématologiques;
- ii) une revue de la littérature mondiale portant sur l'usage clinique de doses élevées de busulfan oral dans le cadre de greffes depuis 1964. Quarante-deux publications (2 065 patients) ont été sélectionnées aux fins de révision selon qu'elles mentionnaient les taux de prise de greffe et les délais de prise de greffe et qu'elles comportaient un nombre suffisant de patients (≥ 23) pour donner confiance dans les taux de prise de greffe signalés. De plus, l'information sur la réponse de la maladie, les rechutes, l'intervalle sans maladie et la survie globale, les effets indésirables et le taux de mortalité aiguë (décès au cours du premier mois suivant la greffe) a été prise en compte.

Essais cliniques

Deux essais cliniques prospectifs ouverts, non contrôlés et à un seul bras réalisés auprès de 103 patients ayant reçu BUSULFEX ne différaient qu'en ce que les cellules progénitrices hématopoïétiques étaient d'origine autologue dans un essai et allogénique dans l'autre, et dans le fait que les patients ayant subi une allogreffe avaient reçu un traitement prophylactique visant à prévenir la réaction de greffon contre hôte. Les maladies incluaient la leucémie aiguë récidivant après une première rémission, une première ou subséquente rechute de leucémie, une leucémie en première rémission (risque élevé) ou des échecs d'induction; leucémie myélogène chronique en phase chronique, accélérée ou blastique; maladie de Hodgkin primitive réfractaire ou récidivante résistante ou lymphomes non hodgkiniens; et syndromes myélodysplasiques. Les patients ont reçu des doses de BUSULFEX de 0,8 mg/kg toutes les six heures par perfusion de deux heures pendant quatre jours, suivies de deux doses quotidiennes de cyclophosphamide à raison de 60 mg/kg par jour pendant deux jours (schéma BuCy2). Après une journée de repos, les patients ont reçu une perfusion de cellules progénitrices hématopoïétiques. Dans ces études, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la myéloablation (définie comme l'obtention d'un ou plusieurs des résultats suivants : numération absolue des polynucléaires neutrophiles [NAPN] inférieure à $0,5 \times 10^9/L$, numération lymphocytaire absolue [NLA] inférieure à $0,1 \times 10^9/L$, thrombocytopénie définie comme une numération plaquettaire inférieure à $20\,000/mm^3$ ou la nécessité d'une transfusion de plaquettes), la prise de greffe (NAPN $\geq 0,5 \times 10^9/L$), la rechute et la survie. Dans les deux études, tous les patients ont reçu et conservé le schéma prescrit de 16 doses de BUSULFEX. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'effets indésirables liés à BUSULFEX. Tous les patients ont subi une profonde myélosuppression. Les tableaux 6 et 7 décrivent chacune de ces études.

Tableau 6 : Résumé des études sur BUSULFEX pour les greffes autologues et les greffes allogéniques

Paramètre	Étude sur les greffes autologues	Étude sur les greffes allogéniques
Nombre de patients	42 patients; 5 centres	61 patients; 7 centres
% de patients ayant reçu un prétraitement lourd*	81 %	48 %
% de patients présentant une maladie active	83 %	75 %
Intervalle médian avant la neutropénie (NAPN < 0,5 x 10 ⁹ /L)	4 jours	4 jours
Durée médiane de la neutropénie	6 jours (variation 2 à 13 jours)	9 jours (variation: 1 à 28 jours)
Durée médiane de la lymphopénie	3 jours (variation: 1 à 7 jours)	4 jours (variation: 1 à 19 jours)
Intervalle médian avant la prise de greffe	10 jours (variation: 8 à 19 jours)	13 jours (variation: 9 à 29 jours)
% de patients ayant rechuté	43 %	38 %
Intervalle médian avant la rechute	146 jours (variation: 13 à 463 jours)	178 jours (variation: 36 à 406 jours)
% de patients exempts de maladie (suivi moyen)	57 % (321 jours)	62 % (269 jours)
Survie	<p>Au jour +100, la survie était de 100 % (42/42).</p> <p>80 % des patients étaient en vie après un suivi médian de 264 jours. Huit décès dénombrés après une période médiane de 217</p>	<p>Au jour +100, la survie était de 87 % (53/61).</p> <p>70 % des patients étaient en vie après un suivi médian de 288 jours. Dix-huit décès dénombrés après une période</p>

	jours.	médiane de 139 jours.
Absence de rechute au jour 100	0,93	0,93

* Patients ayant reçu au préalable au moins un des traitements suivants : radiothérapie, ≥ 3 cycles de chimiothérapie, greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques.

Tableau 7 : Résumé des résultats d'efficacité pour les patients qui ont reçu BUSULFEX à 0,8 mg/kg avant une autogreffe ou une allogreffe de cellules progénitrices hématopoïétiques

	Autogreffe (n = 42)		Allogreffe (n = 61)	
	Patients (%)	Jour médian (variation)	Patients (%)	Jour médian (variation)
Myéloablation				
Neutrophiles ($< 0,5 \times 10^9/L$)	100	+4 (-7 à +6)	100	+4 (-7 à +5)
Lymphocytes ($< 0,1 \times 10^9/L$)	69	+2 (-3 à +11)	75	+3 (-2 à +21)
Plaquettes ($< 20\,000/mm^3$)	98	+6 (-3 à +9)	98	+5 (-7 à +10)
Prise de greffe	100	+10 (+8 à +19)	100	+13 (+9 à +29)
Absence de rechute à + 365 jours (Kaplan- Meier)	0,58		0,51	
Survie à + 365 jours (Kaplan-Meier)	0,71		0,67	
Survie sans maladie à + 365 jours (Kaplan- Meier)	0,58		0,42	

Jours exprimés en GMO = Jour 0

Autres schémas posologiques

Dans une étude randomisée, Ryu et ses collègues ont comparé BUSULFEX administré à raison d'une fois par jour (3,2 mg/kg/jour en perfusion de 3 heures) et de quatre fois par jour (0,8 mg/kg toutes les six heures). Les résultats se sont avérés comparables dans les deux groupes pour l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques

(c.-à-d. ASC, clairance, etc.). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les taux de prise de greffe ou le délai avant la prise de greffe. Aucun problème d'innocuité n'a été signalé dans le groupe ayant reçu la posologie monoquotidienne, et aucune différence significative quant à l'incidence des effets toxiques tôt après la greffe n'a été constatée entre les deux groupes. Les taux de survie après un an ont été comparables dans les deux groupes. Les études de Lima et ses collègues (2004) et de Russell et ses collègues (2002) offrent davantage de résultats appuyant la posologie monoquotidienne.

Discussion sur la littérature

Les 42 publications analysées portaient sur un total de 2 065 patients traités par de fortes doses de busulfan oral. La disponibilité des renseignements sur les résultats variait considérablement d'une publication à une autre. Ces essais incluaient des doses élevées de busulfan oral associées à d'autres agents chimiothérapeutiques, dont le cyclophosphamide chez 87 % des patients et la radiothérapie chez un plus faible pourcentage de patients. Des patients adultes et des patients pédiatriques, ainsi que de multiples affections ont été inclus dans de nombreuses études. Les données obtenues se résument ainsi : 72 % des greffes étaient de type allogénique et 28 % de type autologue. Les leucémies aiguës constituaient les maladies les plus fréquemment traitées (52 %), suivies par la leucémie myéloïde chronique (26 %), les lymphomes (8 %), le myélome multiple (8 %), les syndromes myélodysplasiques (4 %), et d'autres maladies (3 %). Dans la littérature, l'intervalle moyen avant l'apparition de la neutropénie chez les patients traités par de fortes doses de busulfan oral dans le cadre d'un schéma de conditionnement s'étendait de 7 à 11 jours pour les greffes autologues et allogéniques combinées.

Lors d'une seule étude de doses croissantes de busulfan jusqu'à l'atteinte de doses totales allant de 8 à 16 mg/kg, les nadirs de leucocytes sont survenus de deux à huit jours suivant la greffe, et les concentrations de granulocytes (neutrophiles) sont revenues à $0,5 \times 10^9/L$ au bout de 21 jours en moyenne (variation: 14 à 26 jours). Parmi les 34 études signalant un retour des leucocytes à $0,5 \times 10^9/L$, la moyenne des médianes était de 16,5 jours (variation de médianes de 8 à 42 jours). Dans les 32 études qui ont signalé une prise de greffe, ce résultat a été enregistré chez 95 % (1 631/1 712) des patients.

Dix-huit articles ont fourni des analyses de la réponse de la maladie au traitement chez les patients chez lesquels la maladie était active au moment de la greffe. Les taux de réponse complète ou partielle par maladie sont présentés au Tableau 8.

Tableau 8 : Taux de réponse par type de maladie pour les patients recevant une dose élevée de busulfan oral

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 %)
Lymphomes	43/73 (55 %)	18/78 (23 %)

La mortalité aiguë globale pour le busulfan oral (jusqu'au 30^e jour) était de 6,7 %; 2,6 % pour les autogreffes et 7,9 % pour les allogreffes.

On a par ailleurs signalé que de multiples facteurs incluant le stade de la maladie, les traitements antérieurs, le traitement de la réaction greffon contre hôte et l'âge du patient influent tant sur les rechutes de la maladie que sur la survie des patients.

BUSULFEX a également été utilisé comme traitement de conditionnement avant une greffe de cellules souches pour combattre diverses maladies génétiques et troubles immunitaires dont les troubles de production de globules rouges, maladies liées à des surcharges métaboliques et les immunodéficiences graves.

TOXICOLOGIE

Une étude sur la toxicité aiguë et deux études sur la toxicité de doses multiples ont été effectuées sur BUSULFEX. Dans cette étude sur la toxicité aiguë du traitement intraveineux, des rats mâles ont reçu des doses uniques de 1, 5, 10 et 20 ou 40 mg/kg provenant de deux lots de la formulation de busulfan; un premier lot de référence et un autre qui avait subi une dégradation artificielle. Le but de cette étude consistait à montrer que des produits de dégradation potentiels n'altéraient pas le tableau de toxicité aiguë de la formulation de busulfan. Une dose de 40 mg/kg des deux formulations a entraîné la mort de tous les animaux traités tandis que la dose de 20 mg/kg du lot de référence de busulfan a provoqué la mort de trois des cinq animaux traités. Aucun autre décès n'a été recensé. Les signes cliniques concernaient principalement la dose de 20 mg/kg (deux formulations) et incluaient la pelade, une excrétion anormale, la chute des poils, l'hypoactivité et l'apparition de matières sur le museau, la gueule, le cou, les pattes de devant ainsi que les régions urogénitale et anogénitale. Dans l'ensemble, la fréquence totale et le nombre de rats présentant des signes cliniques étaient

supérieurs dans le groupe d'animaux traités par le busulfan de référence à raison de 20 mg/kg que dans le groupe de rats ayant reçu une dose de 20 mg/kg de busulfan dégradé. On n'a par ailleurs enregistré que des cas isolés d'effets cliniques aux doses de 10 mg/kg et moins. De plus, le gain de poids corporel et la consommation de nourriture ont diminué les première et troisième semaines chez les rats recevant 20 mg/kg de busulfan de référence. L'autopsie a révélé des effets du médicament dans les poumons des animaux morts durant le traitement ainsi que chez un animal ayant survécu au traitement; des observations isolées ont été signalées dans les autres systèmes ou appareils. La DL_{50} pour le busulfan de référence était de 19 mg/kg, mais la DL_{50} pour la formulation de busulfan dégradé n'a pas pu être calculée en raison du profil de mortalité; les chercheurs ont conclu que la dose létale moyenne se situait entre 20 et 40 mg/kg. D'après les signes cliniques, le poids corporel, la consommation de nourriture et les données sur la mortalité, la formulation de busulfan dégradé était moins toxique que la formulation de référence, possiblement en raison d'un pourcentage légèrement moins élevé de médicament actif.

Deux études sur la toxicité de doses multiples ont été réalisées sur BUSULFEX. 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 toutes les 6 heures (q.i.d) pendant quatre jours. La dose la plus élevée a produit une toxicité grave qui s'est manifestée par de l'hypoactivité, de la prostration, une perte pondérale importante et une diminution de la consommation de nourriture; les animaux touchés ont dû être euthanasiés. D'autres effets liés au traitement et de gravité moindre observés aux doses supérieures à 0,25 mg/kg incluaient diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture, toxicité hépatique (mesurée par les élévations des valeurs d'alanine aminotransférase, de phosphatase alcaline et de glutamyltransférase), des modifications de la chimie du sérum sanguin et une toxicité hématopoïétique (c.-à-d. diminution du nombre de leucocytes, de plaquettes et de réticulocytes). Aucune lésion macroscopique ou microscopique liée au traitement n'a été observée à l'autopsie. La plus faible dose à laquelle aucun effet n'était observable pour le busulfan était la dose de 0,25 mg/kg q.i.d.

Les études chez les rats et les souris signalées dans la littérature ont indiqué que le busulfan provoquait la stérilité. La spermatogenèse était la principale cible chez les mâles alors que l'ovogenèse était surtout atteinte chez les femelles. De plus, l'exposition de rates gravides après le 11^e jour de gestation a entraîné la stérilité pratiquement totale de la progéniture. Le busulfan était tératogène; il a causé des effets indésirables sur le développement gonadique, le gain pondéral et l'appareil locomoteur.

Le busulfan était aussi mutagène tant *in vitro* qu'*in vivo*. Néanmoins, il n'existe que des preuves « limitées » sur l'effet cancérogène du busulfan. Les divers dosages biologiques effectués ont donné des résultats variables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aggarwal C, Gupta S, Vaughan WP *et al.* Improved outcomes in intermediate- and high-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation substituting intravenous for oral busulfan in a busulfan, cyclophosphamide, and etoposide preparative regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(7):770-777.
2. Alyea EP, Kim HT, Ho V *et al.* Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005; 105(4):1810-1814.
3. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. *J Am Med Assoc* 1985; 253:1590-1591.
4. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:1033-1049.
5. Andersson BS, de Lima M, Thall PF *et al.* Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):672-684.
6. Angelucci E, Mariotti E, Lucarelli G *et al.* Sudden cardiac tamponade after chemotherapy for marrow transplantation in thalassaemia. *The Lancet* 1992; 339:287-289.
7. Beelen DW, Quabeck K, Graeven U, Sayer HG, Mahmoud HK, Schaefer UW. Acute toxicity and first clinical results of intensive post induction therapy using a modified busulfan and cyclophosphamide regimen with autologous bone marrow rescue in first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 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.* Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(2):216-222.

10. Bollag W. The effect of myleran on rat gonads. *Experientia* 1953; 9:268.
11. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP *et al.* Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. 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 and characterization of the L5178Y/TK[±] mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutation Res* 1979; 59:61-108.
13. Czerwinski M, Gibbs JP, Slattery JT. Busulfan conjugation by glutathione s-transferases, alpha, mu, and pi. *Drug Metab Dispos.* 1996; 24(9):1015-1019.
14. Dean RM, Pohlman B, Sweetenham JW *et al.* Superior survival after replacing oral with intravenous busulfan in autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with busulfan, cyclophosphamide and etoposide. *Br J Haematol.* 2010; 148(2):226-234.
15. deLima M, Couriel D, Thall PF *et al.* Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004;104(3):857-864.
16. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE *et al.* Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 17:225-230.
17. Eisenberg, S. Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy. *J Infus Nurs.* 2009; 32:23-32.

18. Ehrsson H, Hassan M. Binding of busulfan to plasma proteins and blood cells. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36(10):694-696.
19. Escalon MP, Stefanovic A, Venkatraman A *et al.* Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:89-96.
20. Fox BW. Mechanism of action of methane sulfonates. In: Sartorelli AC, Johns DG, eds. *Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Part II*. Berlin: Springer Verlag; 1975:35-46.
21. Generoso WM, Stout SK, Huff SW. Effects of alkylating chemicals on reproductive capacity of adult female mice. *Mutation Research* 1971; 13:171-184.
22. Gibbs JP, Czerwinski M, Slattery JT. Busulfan-glutathione conjugation catalyzed by human liver cytosolic glutathione s-transferases. *Cancer Research* 1996; 56(16):3678-3681.
23. Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulphan and phenytoin. *Ann Intern Med* 1989; 111(12):1049-1050.
24. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB *et al.* Pharmacokinetics of busulfan; correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1989; 25:55-61.
25. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F *et al.* High dose busulfan and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation support in advanced malignancies in children: a phase II study. *J Clinical Oncology* 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.* Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of busulfan during high-dose therapy. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4:113-114.
28. Hassan M, Oberg G, Bjorkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1993; 33(3):181-186.

29. Jones RB, Frank R, Mass T. Safe handling of chemotherapeutic agents: a report from the Mount Sinai Medical Center. *CA-A Cancer J Clin* 1983; 33:258-263.
30. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P *et al.* Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:493-500.
31. Lee JH, Choi SJ, Lee JH *et al.* Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2005; 84(5):321-330.
32. Marchand DH. The role of glutathione and glutathione s-transferases in the metabolism of busulfan. Twin Cities, MN: University of Minnesota; 1987. Thesis.
33. Marchand DH, Rimmel RP, Abdel-Monem MM. Biliary excretion of a glutathione conjugate of busulfan and 1,4-diodobutane in the rat. *Drug Metabol Disposit* 1988; 16(1):85-92.
34. Marcus R., Goldman J. Convulsions due to high dose busulfan. *Lancet* 1984; 309:1463.
35. Martell RW, Sher C, Jacobs P, Monteagudo F. High dose busulfan and myoclonic epilepsy. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106:173.
36. Maslov EN, Galenko AM. Case of aplasia of hematopoiesis developing after a single dose of Myelosan. *Probl Gematol Perelliv Krovi* 1973;18(1):59.

37. Nadkarni MV, Trams EG, Smith PK. Preliminary studies on the distribution and fate of TEM, TEPA, and Myleran in the human. *Cancer Research* 1959; 19(7):713-718.
38. National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Recommendations for handling cytotoxic agents. 1987. Available from Louis P. Jeffrey, Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, MA, 02115.
39. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P *et al.* The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 429-435.
40. Petersen FB, Sanders JE, Storb R, Bensinger WI, Clift RA, Buckner CD. Inadvertent administration of a greater-than-usual pre-marrow transplant dose of busulfan-report of a case. *Transplantation* 1988; 45(4):821-822.
41. Recommendations for the safe handling of parenteral antineoplastic drugs. Washington, DC: Division of Safety, National Institutes of Health; 1983. US Department of Health and Human Services, Public Health Service publication NIH 83-2621.
42. Russell JA, Quinlan D *et al.* Transplantation from matched siblings using once-daily intravenous busulfan/fludarabine with thymoglobulin: a myeloablative regimen with low nonrelapse mortality in all but older patients with high-risk disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:888-895.
43. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C *et al.* Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: Study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:468-476.
44. Ryu S-G, Lee J-H, Choi S-J, Lee J-H, Lee Y-S, Seol M, *et al.* Randomized comparison of four-times daily versus once-daily intravenous busulfan in conditioning therapy for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1095-1105.
45. Seidenberg JM, Becker RA. A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis* 1987; 7:17-28.
46. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone

marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1992;10:197-214.

47. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE. Cytotoxic drug-induced lung disease. *Am J Med* 1977; 62:608-615.
48. Stott H, Fox W, Girling DJ, Stephens RJ, Galton DAG. Acute leukemia after busulfan. *Br Med J* 1977; 2:1513-1517.
49. Sureda A, Perez de Oteyza J, Larana JG, Odriozola J. High dose busulfan and seizures. *Ann Intern Med* 1989;111:543-544.
50. Szczylik C, Ratajczak MZ, Urbanowska E, Jedrzejczak WW. Kinetics of destruction and regeneration of the haemopoietic system after administration of busulphan and cyclophosphamide followed by bone marrow transplantation. Peripheral blood parameters. *Acta Med Pol* 1989; 30(3-4):93-109.
51. Vassal G, Gouyette A, Hartmann O, Pico JL, Lemerle J. Pharmacokinetics of high-dose busulfan in children. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1989; 24(6):386-390.
52. Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, Hassan Z, Öberg G, Nilsson C *et al.* The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25(9); 915–924.
53. Williams CB, Day SD, Reed MD *et al.* Dose Modification Protocol Using Intravenous Busulfan (Busulfex) and Cyclophosphamide Followed by Autologous or Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10(9):614-623.

Pour obtenir les plus récents renseignements au sujet de BUSULFEX, veuillez consulter la monographie de produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, sur le site de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site du fabricant (<http://otsukacanada.com>), ou encore en composant le 1-877-341-9245.

BUSULFEX est une marque de commerce d'Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence par Otsuka Canada Pharmaceutique.