

ข้อมูลสำคัญสำหรับการสั่งใช้ยา

ข้อมูลทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับการใช้ยาเพื่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่รวมอยู่ในข้อมูลสำคัญนี้ ควรดูเอกสารกำกับยาลบับเต็มสำหรับการใช้ยา IV BUSULFLEX

คำเตือน: การกดไขกระดูก

ดูรายละเอียดได้จากเอกสารกำกับยาลบับเต็ม

- ยานี้เป็นสาเหตุของการกดไขกระดูกที่รุนแรงและอาจเห็นได้เด่นชัด (5.1)
- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการป้องกันอาการแทรกซ้อนที่ร้ายแรงที่เกิดจากการกดไขกระดูก (5.1)

ข้อบ่งใช้และการใช้ยา

IV Busulfex เป็นยา alkylating ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับ:

- ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาอื่นๆเพื่อปรับสภาพร่างกายก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว lymphocytic และ non- lymphocytic ชนิดเฉียบพลัน, myeloid ชนิดเฉียบพลัน, myelogenous ชนิดเรื้อรัง (chronic myelogenous leukemia) (CML), โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's Lymphoma และชนิด Hodgkin's disease, โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด multiple myeloma, และผู้ป่วยที่มีอาการ myelodysplastic syndrome (1)

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- ผู้ป่วยควรได้รับยากันชักก่อนได้ยามะเร็ง (เช่น benzodiazepines, phenytoin, valproic acid หรือ levetiracetam) และยาด้านอาเจียน (2.1, 5.2)
- เจือจางและบริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ ห้ามฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ IV push หรือ IV bolus (2.1, 2.3)
- ขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่: 0.8 มก./กก. น้ำหนักตัวตามทฤษฎีหรือน้ำหนักตัวที่เป็นจริง อย่างเป็นหนึ่งที่มีค่าน้อยกว่า โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำใหญ่โดยผ่าน central venous catheter นาน 2 ชั่วโมงให้ทุกๆ 6 ชั่วโมง เป็นเวลาติดต่อกัน 4 วัน รวมทั้งสิ้น 16 ครั้ง (2.1)

ความแรงและรูปแบบยา

ขวดละ 60 มก. ต่อ 10 มล (6 มก./มล.) สำหรับใช้ครั้งเดียว (3)

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ IV BUSULFEX ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ส่วนประกอบใดๆ ของยานี้ (4)

คำเตือนและข้อควรระวัง

- อาการชัก: ผู้ป่วยควรได้รับยากันชักก่อนการรับยา IV BUSULFEX เพื่อติดตามผู้ป่วยที่มีประวัติของการชักและได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะหรือมีประวัติได้รับยากันชักมาก่อน (5.2)
- โรคหลอดเลือดดำในตับอุดตัน Hepatic Veno-Occlusive Disease (HVOD): เพิ่มความเสี่ยงของการพัฒนาไปเป็น HVOD ที่ AUC มากกว่า 1,500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$. ควรตรวจหาระดับ transaminase, alkaline phosphatase และ bilirubin ในเลือดทุกวัน โดยตลอด (5.3)
- ความเป็นพิษต่อตัวอ่อน: อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ แนะนำให้คุมกำเนิด (5.4, 8.1, 8.3)
- รายงานการมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเลือดโลหิตจางเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้รับการรักษาด้วย busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง ร่วมกับ cyclophosphamide พบว่าในผู้ป่วยทุกรายจะเกิดอาการปวดท้องและอาเจียนเป็นอาการนำก่อน (5.5)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไป (มีอุบัติการณ์มากกว่า 60%) คือ กดไขกระดูก คลื่นไส้ ภาวะแพ้อาหารอักเสบ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย นอนไม่หลับ มีไข้ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ ปวดท้อง วิดกกลดลง ปวดศีรษะ น้ำตาลในเลือดสูง และ โปแตสเซียมในเลือดต่ำ (6.1)

หากพบอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นกรุณาติดต่อ บริษัท Thai Otsuka Pharmaceutical, Co., Ltd ได้ที่เบอร์ โทร 02-401-9560

ปฏิกริยาระหว่างยา

ยาที่ลดการกำจัดยา IV BUSULFEX : Metronidazole, itraconazole, iron chelating agents, acetaminophen. (7.1)

ยาที่เพิ่มการกำจัดยา IV BUSULFEX : Phenytoin. (7.2)

การใช้ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยให้นมบุตร: ควรหยุดให้นมบุตร (8.2)
- ดูหัวข้อที่ 17 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

วันที่ปรับปรุง: 09/2018

เอกสารกำกับยาประกอบด้วย :*

คำเตือน:การกดไขกระดูก

1 ข้อบ่งใช้และวิธีใช้ยา

2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

2.1 ขนาดยาเริ่มต้น

2.2 ข้อควรระวังในการเตรียมยาและการให้ยา

2.3 การเตรียมยาสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ

3 รูปแบบและความแรง

4 ข้อห้ามใช้

5 คำเตือนและข้อควรระวัง

5.1 การกดไขกระดูก

5.2 การชัก

5.3 โรคหลอดเลือดดำในตับอุดตัน

5.4 ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์

5.5 น้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ

5.6 ภาวะหลอดลมและปอดทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์เนื่องจากการเจริญอย่างผิดปกติของเนื้อเยื่อในปอด

5.7 เซลล์เจริญผิดปกติ

6 อาการไม่พึงประสงค์

6.1 การศึกษาทางคลินิก

6.2 ข้อมูลหลังออกสู่ตลาด

6.3 ทบทวนของ Busulfan ชนิดรับประทาน ที่มีการตีพิมพ์

7 ปฏิกริยาระหว่างยา

7.1 ยาที่ลดการขจัดยา IV BUSULFEX

7.2 ยาที่เพิ่มการขจัดยา IV BUSULFEX

8 การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

8.1 สตรีตั้งครรภ์

8.2 สตรีให้นมบุตร

8.3 ผลต่อระบบสืบพันธุ์ในผู้หญิงและผู้ชาย

8.4 ผู้ป่วยเด็ก

8.5 ผู้ป่วยสูงอายุ

8.6 ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

8.7 ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

10 การได้รับยาเกินขนาด

11 ลักษณะ

12 เกสซ์วิทยาคลินิก

12.1 กลไกการออกฤทธิ์

12.3 เกสซ์จลนศาสตร์

13 พิษวิทยาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

13.1 การก่อมะเร็ง, เซลล์แบ่งตัวผิดปกติ, การสืบพันธุ์บกพร่อง

14 การศึกษาทางคลินิก

15 ข้อมูลอ้างอิง

16 การจำหน่ายและการเก็บรักษา

16.1 การจำหน่าย

16.2 การเก็บรักษา

17 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

*ข้อหัวที่มีการละไว้ในเอกสารกำกับยาไม่ได้อยู่ในรายการนี้

เอกสารกำกับยาภาษาไทย บิวซัลเฟก (บิวซัลฟาน) ชนิดฉีด

คำเตือน: การกดไขกระดูก

IV BUSULFEX® (busulfan) ทำให้เกิดการกดไขกระดูกที่รุนแรงและอย่างเห็นได้เด่นชัด ในขนาดที่แนะนำในการรักษา การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือด สิ่งที่สำคัญสำหรับการป้องกันอาการแทรกซ้อนที่ร้ายแรงที่เกิดจากการกดไขกระดูก [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.1)]

1 ข้อบ่งใช้และการใช้ยา

ยาฉีด IV BUSULFEX® (busulfan) มีข้อบ่งใช้ คือ ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาอื่น ๆ เพื่อปรับสภาพร่างกายก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว lymphocytic และ non- lymphocytic ชนิดเฉียบพลัน , myeloid ชนิดเฉียบพลัน, myelogenous ชนิดเรื้อรัง (chronic myelogenous leukemia) (CML) , โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด non-Hodgkin's lymphoma และชนิด Hodgkin's disease, โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด multiple myeloma, และผู้ป่วยที่มีอาการ myelodysplastic syndrome

2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา

2.1 ขนาดยาเริ่มต้น

- ใช้ยาร่วมกับ cyclophosphamide เพื่อปรับสภาพร่างกายก่อนการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรือการให้เซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแบบทดแทน สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 12 กก. มีขนาดยาแนะนำดังนี้
 - IV BUSULFEX 0.8 มก./กก. น้ำหนักตัวตามทฤษฎีหรือน้ำหนักตัวที่เป็นจริง อย่างไรก็ตามหนึ่งที่มีค่าน้อยกว่า โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำใหญ่โดยผ่าน central venous catheter นาน 2 ชั่วโมง ให้ทุกๆ 6 ชั่วโมง เป็นเวลาติดต่อกัน 4 วัน รวมทั้งสิ้น 16 ครั้ง (ให้ยาในวันที่ -7, -6, -5 และ -4 ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือด)
 - ให้ยา Cyclophosphamide ในขนาด 60 มก./กก. โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง 2 วัน ละครึ่ง หลังจากการให้ IV BUSULFEX ครั้งที่ 16 ไปแล้วไม่ต่ำกว่า 6 ชั่วโมง (ให้ยาในวันที่ -3 และ -2 ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือด)
 - เริ่มปลูกถ่ายในเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดในวันที่ 0
- ควรให้ยากันชักกับผู้ป่วย เช่น benzodiazepines, phenytoin, valproic acid หรือ levetiracetam ก่อนการให้ยา IV BUSULFEX 12 ชั่วโมง ถึง 24 ชั่วโมงหลังให้ยา IV BUSULFEX ครั้งสุดท้าย เพื่อป้องกันอาการชักเมื่อได้รับยา IV BUSULFEX ขนาดสูง [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.2)]
- ควรให้ยาแก้อาเจียนก่อนให้ยา IV BUSULFEX ครั้งแรก และให้ติดต่อกันตามตารางเวลาที่แน่นอนตลอดการให้ยา IV BUSULFEX

- การขจัดยา IV BUSULFEX สามารถคาดคะเนได้ดีที่สุด เมื่อคำนวณขนาดยาที่ให้จากน้ำหนักตัวตามทฤษฎีขนาดยา IV BUSULFEX ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้น้ำหนักตัวที่เป็นจริง น้ำหนักตัวตามทฤษฎี หรือจากปัจจัยอื่นๆ สามารถทำให้เกิดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการขจัดยาชนิด IV BUSULFEX (busulfan) ในผู้ป่วยที่ผอมบาง รูปร่างปกติ และผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วน
 - ขนาดยาที่สมควรเป็นขนาดยาที่คำนวณจากน้ำหนักตัวตามทฤษฎี น้ำหนักตัวตามทฤษฎี (Ideal body weight – IBW) ควรคำนวณหาดังนี้
(ความสูงเป็น ซม. และ น้ำหนักเป็น กก.)

$$\text{IBW (กก. ผู้ชาย)} = 50 + 0.91 \times (\text{ความสูงเป็น ซม.} - 152)$$

$$\text{IBW (กก. ผู้หญิง)} = 45 + 0.91 \times (\text{ความสูงเป็น ซม.} - 152)$$

น้ำหนักตัวตามทฤษฎีที่มีการปรับ (Adjusted ideal body weight – AIBW) สำหรับคนอ้วนหรืออ้วนมากคำนวณได้ดังนี้

$$\text{AIBW} = \text{IBW} + 0.25 \times (\text{น้ำหนักจริง} - \text{IBW})$$

2.2 ข้อควรระวังในการเตรียมยาและการให้ยา

ยา IV BUSULFEX มีความไม่เข้ากันกับ Polycarbonate ดังนั้น ห้ามใช้อุปกรณ์ให้ยา เช่น syringes, filter needles และ intravenous tubing ที่ประกอบด้วย Polycarbonate

ขนาดยาที่สมควรกำหนดไว้ที่ปริมาณของสารที่เหลือค้างอยู่ต่ำสุด (2-5 ซีซี.)

IV BUSULFEX มีความเป็นพิษต่อเซลล์ ควรปฏิบัติตามคู่มือและขั้นตอนการกำจัดพิเศษ ปฏิบัติทางผิวหนังอาจเกิดขึ้นได้จากการสัมผัสยาโดยไม่รู้ตัว จึงแนะนำให้ใช้ถุงมือ หากผิวหนังหรือเนื้อเยื่ออ่อนสัมผัสต่อยา IV BUSULFEX หรือสารละลายยา IV BUSULFEX ให้ล้างออกด้วยน้ำอย่างทั่วถึง

ก่อนการให้ยาควรตรวจด้วยสายตาผ่านภาชนะบรรจุเพื่อดูว่ามีผงอนุภาคเจือปนหรือสีของสารละลายเปลี่ยนไปหรือไม่ หากมีผงอนุภาคเจือปนอยู่ในขวดแก้ว ก็ไม่ควรใช้ยาในขวดแก้วนั้น

2.3 การเตรียมยาสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ

ก่อนการให้ยา IV BUSULFEX ควรให้เจือจางด้วยสารละลาย 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (normal saline) หรือสารละลาย 5% Dextrose Injection, USP (D5W) สารละลายที่ใช้ในการเตรียมควรมีปริมาณเป็น 10 เท่าของปริมาณ IV BUSULFEX เพื่อให้ได้ความเข้มข้นโดยประมาณของสารละลายสุดท้ายเป็น 0.5 มก./มล. การคำนวณหาขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 70 กก. ทำได้ดังนี้

$$(\text{คนใช้น้ำหนัก 70 กก.}) \times (0.8 \text{ มก./กก.}) \div (6 \text{ มก./มล.}) = 9.3 \text{ มล. IV BUSULFEX} \\ (\text{ขนาดยาทั้งสิ้น 56 มก.})$$

เตรียมสารละลายสุดท้ายสำหรับหยด โดยการผสม 9.3 มล. IV BUSULFEX กับ 93 มล. ของสารละลาย (normal saline หรือ D5W) ซึ่งได้จากการคำนวณดังนี้

$(9.3 \text{ มล. IV BUSULFEX}) \times (10) = 93 \text{ มล. ของสารละลายรวมกับ } 9.3 \text{ มล. IV BUSULFEX}$ เพื่อให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายของ busulfan เป็น 0.54 มก./มล. $(9.3 \text{ มล.} \times 6 \text{ มก./มล.} \div 102.3 \text{ มล.} = 0.54 \text{ มก./มล.})$

ทุกขั้นตอนของการเตรียมต้องทำด้วยวิธีการปราศจากเชื้อ ควรเตรียมใน vertical laminar flow safety hood โดยสวมถุงมือและสวมเสื้อผ้าป้องกัน

ห้ามไม่ให้ใส่ IV BUSULFEX ลงในถุงสำหรับให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous bag) หรือ syringe ขนาดใหญ่โดยไม่มีสารละลาย normal saline หรือสารละลาย D5W อยู่ด้วย ให้เติม IV BUSULFEX ลงในสารละลาย ไม่ใช่เติมสารละลายลงใน IV BUSULFEX ทำการผสมโดยการพลิกกลับขึ้นกลับลงหลายๆ ครั้ง

ควรใช้ Infusion pump ในการหยดยา IV BUSULFEX ที่เจือจางแล้ว ตั้งอัตราการหยดที่ทำให้ขนาดของยา IV BUSULFEX ที่ให้ หยดได้หมดในเวลามากกว่า 2 ชั่วโมง ก่อนและหลังการให้ยาโดยการหยดทุกครั้ง ให้ล้างสายท่อที่ต่ออยู่ด้วยประมาณ 5 มล. ของสารละลาย 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือสารละลาย 5% Dextrose Injection, USP ห้ามหยดผสมกับสารละลายสำหรับหยดอื่น ๆ ที่ไม่ทราบว่าเข้ากับยานี้ได้หรือไม่ คำเตือน: ไม่เคยมีการทดลองผลของการหยดยาเร็วเกินไปและแนะนำว่าไม่ควรทำ

3 รูปแบบยาและความแรง

IV BUSULFEX มีจำหน่ายในรูปแบบน้ำยาปราศจากเชื้อใส ไม่มีสี บรรจุในขวดแก้วขนาด 10 มล. สำหรับการใช้ครั้งเดียว มีตัวยา busulfan 60 มก. ที่ความเข้มข้น 6 มก./มล. สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น

4 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ IV BUSULFEX ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ส่วนประกอบใด ๆ ของยานี้

5 คำเตือนและข้อควรระวัง

คำเตือนต่าง ๆ ต่อไปนี้ เป็นผลของ IV BUSULFEX ที่มีต่อระบบสรีรวิทยาแตกต่างกันออกไป เมื่อใช้ในการเตรียมสภาพร่างกายก่อนได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน

5.1 การกดไขกระดูก

ผลร้ายแรงที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดจากการใช้ยา IV BUSULFEX ในขนาดและกำหนดการที่แนะนำ คือ การกดไขกระดูกอย่างเห็นได้เด่นชัดซึ่งพบในผู้ป่วยทุกราย (100%) อาจเกิดภาวะจำนวน granulocytes ในเลือดลดจำนวนลงอย่างรุนแรง, ภาวะเกล็ดเลือดลดจำนวนลงอย่างรุนแรง, ภาวะโลหิตจางเนื่องจากการลดจำนวนลงของเม็ดเลือดแดงหรือฮีโมโกลบิน หรือการเกิดภาวะต่างๆ ที่กล่าวมาแล้วรวมกัน การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือด สิ่งที่สำคัญสำหรับการป้องกันอาการแทรกซ้อนที่ร้ายแรงที่เกิดจากการกดไขกระดูก ควรติดตามตรวจหาค่า complete blood counts รวมถึงการหาจำนวนเม็ดเลือดขาวแยกชนิด และปริมาณเกล็ดเลือดบ่อยๆ ในระหว่างทำการรักษาและจนกระทั่งการปลูกถ่ายสำเร็จ [ดูคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย (หัวข้อ 17)] จากการศึกษาการใช้ IV BUSULFEX พบว่า 100% ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา มี absolute neutrophil counts ลดลงต่ำกว่า 0.5×10^9 /ลิตร ที่ค่ากลางหลังจากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ 4 วัน ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับ prophylactic filgrastim ร่วมด้วย มีระดับ absolute neutrophil count กลับเข้าสู่ภาวะปกติที่ค่ากลาง 13 วัน หลังจากการทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic transplantation) พบว่า 98% ของผู้ป่วย เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (เกล็ดเลือดน้อยกว่า 25,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือต้องได้รับการถ่ายเกล็ดเลือด) ที่ค่ากลาง 5 - 6 วัน และ 69% ของผู้ป่วย เกิดภาวะโลหิตจางเนื่องจากการลดจำนวนลงของเม็ดเลือดแดงหรือฮีโมโกลบิน (ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8.0 กรัม/เดซิลิตร) ควรทำการรักษาผู้ป่วยด้วยยาปฏิชีวนะ หรือให้เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดงกับผู้ป่วยเมื่อมีอาการบ่งบอก

5.2 การชัก

พบรายงานการชัก (seizures) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง ซึ่งเป็นขนาดยาที่ทำให้มีระดับยาในเลือดใกล้เคียงกับระดับยาที่เกิดจาก IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำ จากการศึกษาการใช้ IV

BUSULFEX ในระหว่างการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจากตัวผู้ป่วยเอง (autologous transplantation) พบการรายงานการชักในผู้ป่วย 1 ราย (1/42) แม้จะทำการป้องกันด้วยการให้ phenytoin แล้วก็ตาม เหตุการณ์นี้เกิดขึ้นในช่วงระหว่างที่รับการรักษาด้วย cyclophosphamide, 36 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา IV BUSULFEX ครั้งสุดท้าย ควรให้ยา phenytoin หรือยากันชัก (เช่น benzodiazepines, phenytoin, valproic acid หรือ levetiracetam) แบบป้องกันก่อนที่จะเริ่มเข้ารับการรักษาด้วย IV BUSULFEX [ดูขนาดยาและวิธีการให้ยา (หัวข้อ 2.1)]. ควรให้ความระมัดระวังเมื่อมีการให้ยา IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำกับผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการชัก หรือผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาที่อาจทำให้เกิดการชักได้ [ดูคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย (หัวข้อ 17)]

5.3 การเกิดหลอดเลือดดำในตับอุดตัน (Hepatic Veno-Occlusive Disease, HVOD)

บทความตีพิมพ์ในปัจจุบันกล่าวว่า การมีปริมาณของยา busulfan ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC) สูง (มากกว่า 1,500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$) อาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดดำในตับอุดตัน (hepatic venoocclusive disease, HVOD) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีมาแล้วมากกว่าหรือเท่ากับ 3 รอบของการได้รับเคมีบำบัด หรือเคยได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อเซลล์ต้นกำเนิดมาก่อน อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด HVOD เมื่อได้รับยา IV BUSULFEX ในขนาดและกำหนดการที่แนะนำ ผลจากการตรวจทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า 8% (5/61) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IV BUSULFEX ก่อนทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic transplantation) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหลอดเลือดดำในตับอุดตัน โดยที่มีการเสียชีวิต 2 ราย จาก 5 ราย (40%) ซึ่งส่งผลให้อัตราการตายรวมทั้งหมดจาก HVOD จากกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดคือ 2 ราย จาก 61 ราย (3%) สำหรับผู้ป่วย 3 ราย ใน 5 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HVOD ค้นพบในภายหลังว่าเป็นไปตามข้อกำหนดของ Jones (Jones' criteria) จากบทความตีพิมพ์เรื่องการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม พบรายงานอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดดำในตับอุดตัน 7.7% - 12% [ดูการศึกษาทางคลินิก (หัวข้อ 14)] ควรติดตามตรวจหาค่า serum transaminases, alkaline phosphatase, และ bilirubin ทุกวันจนถึงวันที่ 28 หลังจากปลูกถ่ายไขกระดูก (BMT DAY +28) เพื่อติดตามดูความเป็นพิษต่อตับ ซึ่งเป็นอาการเริ่มต้นของ HVOD [ดูคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย (หัวข้อ 17)]

5.4 ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์

IV BUSULFEX อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้นานี้กับสตรีมีครรภ์ busulfan ทำให้เกิดการทกรูปร่างในรุ่นลูกของหนูถีบจักร, หนูขาว และกระต่าย ตัวทำละลาย DMA อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้กับสตรีมีครรภ์ แนะนำให้ผู้ชายและผู้หญิงคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ ระหว่างและหลังการให้ยา IV BUSULFEX [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.1 และ 8.3)]

5.5 การมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (cardiac tamponade)

พบรายงานการมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (cardiac tamponade) ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคเลือดโลหิตจางเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (thalassemia) (8 ใน 400 ราย หรือ 2%) ที่ได้รับการรักษาด้วย busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง ร่วมกับ cyclophosphamide เพื่อการปรับสภาพร่างกายก่อนได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) ผู้ป่วยเด็ก 6 ใน 8 ราย เสียชีวิตและอีก 2 ราย ทำการช่วยชีวิตไว้ได้โดยทำการเจาะถุงหุ้มหัวใจอย่างรวดเร็ว (rapid pericardiocentesis) พบว่าในผู้ป่วยทุกรายจะเกิดอาการปวดท้องและอาเจียนเป็นอาการนำก่อนการเกิดมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ ควรติดตามสัญญาณและอาการของผู้ป่วยเพื่อเตรียมพร้อมต่อการประเมินและรักษาหากเกิดการมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ

5.6 ภาวะหลอดลมและปอดทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์เนื่องจากการเจริญอย่างผิดปกติของเนื้อเยื่อเส้นใยในปอด

พบภาวะหลอดลมและปอดทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์เนื่องจากการเจริญอย่างผิดปกติของเนื้อเยื่อเส้นใยในปอด (bronchopulmonary dysplasia with pulmonary fibrosis) ได้ค่อนข้างน้อย แต่ก็เป็นการแทรกซ้อนชนิดรุนแรงที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วย busulfan ค่าเฉลี่ยของการเริ่มเกิดอาการอยู่ที่ 4 ปี หลังจากรับการรักษา (อยู่ในช่วง 4 เดือน ถึง 10 ปี)

5.7 เซลล์เจริญผิดปกติ

Busulfan อาจทำให้เกิดเซลล์เจริญผิดปกติได้ในหลายอวัยวะ พบการรายงานลักษณะความผิดปกติ คือ เซลล์มีขนาดใหญ่ นิวเคลียสติดสีมากผิดปกติ เกิดขึ้นกับเซลล์ในต่อมน้ำเหลือง, ตับอ่อน, ต่อมไทรอยด์, ต่อมหมวกไต, ตับ, ปอด และไขกระดูก ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเซลล์ในลักษณะนี้อาจรุนแรงมากพอที่จะทำให้เกิดความยากลำบากในการแปรผลการตรวจลักษณะของเซลล์ที่หลุดลอกออก (exfoliative cytologic examination) ของปอด กระเพาะปัสสาวะ, เต้านม และปากมดลูกได้

5.8 การติดเชื้อ

การกดไขกระดูกมักทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสที่ร้ายแรง ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าติดตามอาการการติดเชื้อเฉพาะที่หรือการติดเชื้อในกระแสเลือด หรืออาการเลือดออก และควรมีการประเมินผลทางโลหิตวิทยาอย่างเหมาะสม

6 อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้มีการกล่าวถึงรายละเอียดในหัวข้ออื่นๆ ของเอกสารกำกับยา ดังต่อไปนี้

- การกดไขกระดูก [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.1)]
- การชัก [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.2)]
- การเกิดหลอดเลือดดำในตับอุดตัน HVOD [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.3)]
- ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.4)]
- การมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.5)]
- ภาวะหลอดลมและปอดทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์เนื่องจากการเจริญอย่างผิดปกติของเนื้อเยื่อเส้นใยในปอด [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.6)]
- เซลล์เจริญผิดปกติ [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.7)]

6.1 การศึกษาด้านคลินิก

เนื่องจากการศึกษาทดลองทางคลินิกทำภายใต้สภาวะที่หลากหลายมาก ดังนั้นอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทดลองทางคลินิกจึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้โดยตรงกับการทดลองทางคลินิกของยาอื่นและอาจไม่สะท้อนถึงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในทางปฏิบัติ

ข้อมูลเบื้องต้นของอาการไม่พึงประสงค์ ได้มาจากการศึกษาทางด้านคลินิกของ IV BUSULFEX (ผู้ป่วยจำนวน 61 คน) และจากข้อมูลการศึกษาทางด้านคลินิกแบบสุ่มและควบคุมในการใช้ยา Busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง ที่มีการพิมพ์ในวารสาร

การศึกษาด้านคลินิกของยาชนิด IV BUSULFEX (Busulfan) ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) คนใช้ทุกคนได้รับยา IV BUSULFEX ในขนาด

0.8 มก./กก. โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ใน 2 ชั่วโมง ทุกๆ 6 ชั่วโมง จำนวน 16 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน โดยให้ร่วมกับ cyclophosphamide 60 มก./กก. เป็นเวลา 2 วัน ผู้ป่วย 93% มีระดับ AUC คงที่คือ น้อยกว่า 1,500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ เมื่อได้ยาครั้งที่ 9 ซึ่งเป็นระดับที่ถือว่าลดความเสี่ยงของการที่หลอดเลือดดำในตับอุดตัน (HVOD) ได้ ตารางที่ 1 รายการของอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวกับระบบเลือดที่เกิดขึ้นในคนไข้ซึ่งได้รับการรักษาด้วย IV BUSULFEX ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation) ในช่วง 28 วัน หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

ตารางที่ 1 สรุป อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวกับระบบเลือดที่เกิดขึ้นในคนไข้ซึ่งได้รับการรักษาด้วย IV BUSULFEX

ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน

(Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation)

ในช่วง 28 วัน หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวกับระบบเลือด ¹	เปอร์เซ็นต์การเกิด	อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวกับระบบเลือด ¹	เปอร์เซ็นต์การเกิด
อาการทั่วไป		ระบบการเผาผลาญและสารอาหาร	
มีไข้	80	ระดับแมกนีเซียมต่ำ	77
ปวดศีรษะ	69	ระดับน้ำตาลในเลือดสูง	66
อ่อนเพลีย	51	ระดับโปแตสเซียมต่ำ	64
หนาวสั่น	46	ระดับแคลเซียมต่ำ	49
อาการเจ็บปวด	44	ระดับ bilirubin สูง	49
บวม	28	บวม	36
อาการแพ้	26	ระดับ SGPT สูงขึ้น	31
เจ็บหน้าอก	26	ระดับ creatinine สูงขึ้น	21
การอักเสบบริเวณที่ฉีดยา	25	ระบบประสาท	
ปวดหลัง	23	อาการนอนไม่หลับ	84
ระบบหัวใจและหลอดเลือด		อาการตื่นเต้น	72
หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	44	อาการมึนงง	30
ความดันโลหิตสูง	36	อาการเศร้าซึม	23
การเกิดลิ่มเลือด	33	ระบบทางเดินหายใจ	
หลอดเลือดขยายตัว	25	เยื่อเมือกในโพรงจมูก	44
ระบบการย่อยอาหาร		อักเสบ	
คลื่นไส้	98	ความผิดปกติในปอด	34
		อาการไอ	28

อาการอักเสบของเยื่อในปาก	97
อาเจียน	95
อาการเบื่ออาหาร	85
ท้องเสีย	84
อาการเจ็บในช่องท้อง	72
การย่อยอาหารไม่สมบูรณ์	44
ท้องผูก	38
ปากแห้ง	26
ความผิดปกติที่ทวารหนัก	25
ช่องท้องขยายใหญ่	23

เลือดกำเดาไหล	25
การหายใจติดขัด	25
ผิวหนังและส่วนต่อ	
ผื่นแดง	57
อาการคัน	28

*รวมรายงานทั้งหมดของอาการไม่พึงประสงค์ โดยไม่แบ่งระดับความรุนแรง (ความเป็นพิษ ระดับ 1 – 4)

อาการไม่พึงประสงค์โดยแยกตามระบบของร่างกาย

ระบบเลือด: ระยะเวลาการหยุดไหลของเลือดยาวนานขึ้น (Prolonged prothrombin time)

ระบบทางเดินอาหาร: อาการหลอดอาหารอักเสบระดับ 3 ท้องอืด อาเจียนเป็นเลือด ตับอ่อนอักเสบ อาการไม่สบายที่ทวารหนัก

อาการทางตับ: Alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น อาการตัวเหลือง อาการตับโต

การต่อต้านเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่าย Graft-versus-host disease: มีผู้เสียชีวิต 3 ราย (5%) จากอาการ GVHD

อาการบวมหน้า: ปริมาณพลาสมาในเลือดเพิ่มขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นที่บันทึกได้

การติดเชื้อ: ติดเชื้อ อาการปอดบวม (ผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตและ 3% ของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อความเป็นความตาย

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: อาการหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ Atrial fibrillation Ventricular extrasystoles Heart block ระดับ 3 เกิดลิ่มเลือด(thrombosis) ซึ่งทุกรายมีความเกี่ยวข้องกับ central venous catheter มีรายงานความดันโลหิตสูงใน 36% ของผู้ป่วย และ 7% อยู่ในระดับ 3/4 ความดันโลหิตต่ำ ร้อนวูบวาบ หัวใจโต ECG ผิดปกติ หัวใจห้องซ้ายทำงานล้มเหลว เยื่อหุ้มหัวใจรั่ว

อาการเกี่ยวกับปอด: อาการหายใจลึกและถี่ผิดปกติ เลือดออกในถุงลมของปอด (3%) หลอดคออักเสบ สะอึก หอบหืด ปอดแฟบ เยื่อหุ้มปอดรั่ว ภาวะมีออกซิเจนน้อย การไอเป็นเลือด และ ไซนัสอักเสบ มีการสร้างเส้นใยที่ผิดปกติเกิดแทรกขึ้นซึ่งผู้ป่วยได้เสียชีวิตในเวลาต่อมา

อาการที่เกี่ยวกับระบบประสาท: เลือดออกในสมอง หมดสติ เพ้อคลั่ง กระสับกระส่าย เนื้อเยื่อสมองเสื่อม สับสน ประสาทหลอน เชื่องซึม ง่วงนอน

อาการทางไต: ค่า BUN เพิ่มขึ้น อาการปัสสาวะลำบาก มีปัสสาวะน้อยกว่าปกติ ปัสสาวะมีเลือดปะปน มีอาการกระเพาะปัสสาวะอักเสบและเลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ (hemorrhagic cystitis)

อาการทางผิวหนัง: ผม่วัง ตุ่มน้ำพองขนาดเล็ก ผื่นสิ่วและจุดต่างตำ ตุ่มน้ำพองขนาดใหญ่ โรคผิวหนังตกสะเก็ด ตึง เม็ดสีแดง มีสิ่ว สีผิวจางลง

ระบบการเผาผลาญ: ระดับฟอสเฟตต่ำ ระดับโซเดียมต่ำ

อาการอื่น ๆ: อาการเจ็บบริเวณที่ฉีดยา ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ การรับฟังผิดปกติ

6.2 ข้อมูลหลังออกสู่ตลาด

เนื่องจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้มาโดยสมัครใจจากขนาดกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบชัดเจน จึงเป็นไปได้ที่จะคาดเดาความถี่และหาสัมพันธ์ที่เป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์นี้จากการได้รับยาเสมอไป

อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ เกิดขึ้นจากการใช้ยาฉีด IV Busulfex (busulfan) หลังจากที่ยาจำหน่ายออกสู่ตลาด:

ระบบเลือดและน้ำเหลืองผิดปกติ : febrile neutropenia

ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ : tooth hypoplasia

ระบบเผาผลาญและโภชนาการผิดปกติ : tumor lysis syndrome

หลอดเลือดผิดปกติ : thrombotic microangiopathy (TMA),

เกิดการติดเชื้อ: การติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส (เช่น Cytomegalovirus viraemia) และเชื้อราอย่างรุนแรง และ การติดเชื้อในกระแสเลือด

6.3 บทบทวนของ Busulfan ชนิดรับประทาน ที่มีการตีพิมพ์

ในบทบทวนที่มีการตีพิมพ์ ได้มีการกล่าวถึงการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม 4 การศึกษา ซึ่งได้ประเมินการใช้ยา busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง เพื่อเตรียมสภาพร่างกายการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic bone marrow transplantation) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML [ดูการศึกษาทางคลินิก (หัวข้อ 14)]

ในตารางที่ 2 ด้านล่าง แสดงรายงานความปลอดภัยในการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีอาการร้ายแรงทางระบบเลือดชนิดต่าง ๆ (AML, CML และ ALL)

ตารางที่ 2:

สรุปผลการประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา Busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง
เพื่อใช้เตรียมสภาพร่างกายจากการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม ที่ได้จากบทบทวนที่มีการตีพิมพ์

Clift					
CML Chronic Phase					
TRM ¹	VOD ²	GVHD ³	Pulmonary	Hemorrhagic Cystitis	Seizure
เสียชีวิต ≤ 100 วัน = 4.1% (3/73)	ไม่มีรายงาน	เฉียบพลัน ≥ ระดับ 2 = 35% เรื้อรัง = 41% (30/73)	เสียชีวิต 1 ราย จากโรคปอดบวม ที่ไม่ทราบสาเหตุ และ 1 ราย จาก มี การสร้างเส้นใยที่ ผิดปกติในปอด	ไม่มีรายงาน	ไม่มีรายงาน

Devergie					
CML Chronic Phase					
TRM ¹	VOD ²	GVHD ³	Pulmonary	Hemorrhagic Cystitis	Seizure
38%	7.7% (5/65) เสียชีวิต = 4.6% (3/65)	เฉียบพลัน ≥ ระดับ 2 = 41% (24/59 มีความเสี่ยง)	โรคปอดบวม = 16.9% (11/65)	10.8% (7/65)	ไม่มีรายงาน
Ringden					
CML, AML, ALL					
TRM ¹	VOD ²	GVHD ³	Pulmonary	Hemorrhagic Cystitis	Seizure
28%	12%	เฉียบพลัน ≥ ระดับ 2 GVHD = 26% GVHD ชนิดเรื้อรัง = 45%	โรคปอดบวม = 14%	24%	6%
Blume					
CML, AML, ALL					
TRM ¹	VOD ²	GVHD ³	Pulmonary	Hemorrhagic Cystitis	Seizure
ไม่มีรายงาน	เสียชีวิต = 4.9%	เฉียบพลัน ≥ ระดับ 2 GVHD = 22% (13/58 มีความเสี่ยง) GVHD ชนิดเรื้อรัง = 31% (14/45 มีความเสี่ยง)	ไม่มีรายงาน	ไม่มีรายงาน	ไม่มีรายงาน

¹ TRM = Transplantation Related Mortality

² VOD = Veno-Occlusive Disease of Liver

³ GVHD = Graft versus Host Disease

7 ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา

7.1 ยาที่ลดการขจัดยา IV BUSULFEX

Itraconazole ลดการขจัดยา busulfan ได้ถึง 25% Metronidazole ลดการขจัดยา busulfan ได้มากกว่า Itraconazole การให้ยา Metronidazole ร่วมกับยา busulfan มีความสัมพันธ์กับพิษที่เพิ่มขึ้นจากยา busulfan เคยมีการให้ยา fluconazole (200 มก.) ร่วมกับยา IV BUSULFEX

การให้ยา busulfan ร่วมกับ deferasirox พบว่า การขจัดยาของ busulfan ลดลง กลไกของปฏิกริยาต่อกันระหว่างยานี้ไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน ให้หยุดยา iron chelating ก่อนการให้ยา IV BUSULFEX เพื่อหลีกเลี่ยงระดับยา busulfan ที่เพิ่มขึ้น

เนื่องจาก busulfan ถูกขับออกจากร่างกายโดยการรวมตัวกับ glutathione ดังนั้นการให้ยา acetaminophen ก่อน (< 72 ชั่วโมง) หรือพร้อมกับ IV BUSULFEX อาจลดการขจัดยา busulfan เนื่องจาก acetaminophen มีคุณสมบัติในการลดระดับ glutathione ในเลือดและเนื้อเยื่อ

7.2 ยาที่เพิ่มการขจัดยา IV BUSULFEX

Phenytoin เพิ่มการขจัดยา busulfan ได้ 15% หรือมากกว่า สาเหตุอาจเนื่องมาจากการไปเพิ่ม glutathione-S-transferase เนื่องจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ IV BUSULFEX ทำในผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin การขจัดยา IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำ อาจมีค่าต่ำกว่าและปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC) อาจสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ phenytoin

8 การใช้ยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

8.1 สตรีตั้งครรภ์ (Pregnancy Category D)

สรุปความเสี่ยง

IV BUSULFEX อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้ยานี้กับสตรีมีครรภ์ busulfan ทำให้เกิดทารกในครรภ์ในรุ่นลูกของหนูถีบจักร, หนูขาว และกระต่าย ในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะ ตัวทำละลาย DMA อาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้กับสตรีมีครรภ์ ในหนูขาวที่ได้รับ 40% ของปริมาณ DMA ต่อวัน ที่มีอยู่ใน IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำแบบ มก./ตารางเมตร) ในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะจะทำให้มีการพัฒนาที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์ที่รายงานความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับยา ผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ ไม่ทราบความเสี่ยงที่ทำให้การคลอดเกิดความผิดปกติและการแท้งบุตรสำหรับประชากรกลุ่มต่างๆ อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงที่ทำให้การคลอดเกิดความผิดปกติในประชากรอเมริกาคือ 2-4 % และการแท้งบุตร คือ 15-20% ของการตั้งครรภ์ที่ได้รับการยอมรับทางการแพทย์

ข้อมูลในสัตว์

การให้ยาในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะจะทำให้มีการพัฒนาที่ผิดปกติ พบว่าระบบกล้ามเนื้อและกระดูกมีการสร้างที่บกพร่อง และมีลักษณะที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงน้ำหนักตัวและขนาดเพิ่มขึ้นด้วย ในหนูขาวที่ตั้งท้อง busulfan ทำให้รู้ณ ลูกทั้งเพศผู้และเพศเมียเป็นหมัน เนื่องจากไม่มีเซลล์ของระบบสืบพันธุ์ในอวัยวะและรังไข่ เมื่อมีการให้ busulfan กับหนูขาว ในขนาด 400 กรัม/กก./วัน (เท่ากับ 40% ของปริมาณ N,N dimethylacetamide (DMA) ต่อวัน ที่มีอยู่ใน IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำแบบ มก./ตารางเมตร) ในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะจะทำให้ มีการพัฒนาที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ความผิดปกติที่เด่นชัดส่วนใหญ่ ได้แก่ การบวมทั่วร่างกาย, เพดานปากโหว่, กระดูกสันหลังผิดปกติกระดูกซี่โครงผิดปกติ และความผิดปกติอย่างรุนแรงของหลอดเลือดหัวใจ

8.2 การให้นมบุตร

สรุปความเสี่ยง

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า busulfan ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ แต่เนื่องจากมียาจำนวนมากที่ถูกขับออกทาง น้ำนม และการเป็นสารก่อเนื้องอกของ busulfan ที่แสดงให้เห็นได้ทั้งในการศึกษาที่ทำในมนุษย์และในสัตว์ทดลอง ดังนั้นจึงควรตัดสินใจหยุดให้น้ำนมระหว่างที่ได้รับยา IV BUSULFEX

8.3 ผลต่อระบบสืบพันธุ์ในผู้หญิงและผู้ชาย

การคุมกำเนิด

ผู้หญิง

IV BUSULFEX อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้เมื่อให้ยานี้กับสตรีมีครรภ์ [ดูการใช้ยาในกลุ่มประชากร พิเศษ (หัวข้อ 8.1)] แนะนำให้ผู้หญิงใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ ระหว่างการได้รับยา IV BUSULFEX และตลอด 6 เดือนหลังจากหยุดการรักษา

ผู้ชาย

IV BUSULFEX อาจก่อให้เกิดอันตรายต่ออสุจิและเนื้อเยื่อของอวัยวะ อาจส่งผลให้ทารกเกิดความผิดปกติทาง พันธุกรรม ผู้ชายและผู้หญิงที่เป็นคู่นอนกันควรใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ ระหว่างการได้รับยา IV BUSULFEX และตลอด 3 เดือนหลังจากหยุดการรักษา [ดูพิษวิทยาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (หัวข้อ 13.1)]

ความเป็นหมัน

ผู้หญิง

การให้ busulfan ในขนาดต่ำ ๆ เพื่อรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด myelogenous อาจเกิดการตกไข่ และประจำเดือนขาด ซึ่งพบได้ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน

IV BUSULFEX อาจเป็นสาเหตุของภาวะมีบุตรยากชั่วคราวหรือถาวรในเด็กหญิงก่อนวัยเจริญพันธุ์หรือในหญิงวัยเจริญ พันธุ์ ที่ได้รับการรักษาด้วย IV BUSULFEX ขนาดสูงก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดจากผู้ที่มี ยีนส์ต่างกัน

ผู้ชาย

มีรายงานการว่าทำให้เป็นหมัน และลูกอวัยวะเล็กสืบ

8.4 ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพการใช้ IV BUSULFEX ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว (CML) ที่ทำขึ้นเป็นการ เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก มีการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็นแบบเปิดฉลากและไม่มีการควบคุม ได้ทำการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ ของ IV BUSULFEX ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 24 ราย ที่ได้รับ IV BUSULFEX เป็นส่วนหนึ่งของการปรับสภาพร่างกาย

ก่อนได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic progenitor cell transplantation) ซึ่งป่วยเป็นมะเร็งของระบบเลือดชนิดต่างๆ (15 ราย) หรือเป็นโรคอื่นๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง (9 ราย) ผู้ป่วยมีอายุอยู่ในช่วง 5 เดือนถึง 16 ปี (ค่ากลางคือ 3 ปี) ขนาดการให้ IV BUSULFEX มีเป้าหมายที่ทำให้มีปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC) อยู่ระหว่าง 900 ถึง 1,350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ โดยมีขนาดเริ่มต้นที่ 0.8 มก./กก. หรือ 1.0 มก./กก. (ขึ้นกับน้ำหนักตัว) ถ้าผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 4 ปี หรือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ปี ตามลำดับ การปรับขนาดยาขึ้นกับความเข้มข้นของยาในพลาสมาหลังจากการให้ยาครั้งที่ 1 จนครบถ้วนแล้ว

ผู้ป่วยได้รับ IV BUSULFEX ทุก 6 ชั่วโมง โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ ใน 2 ชั่วโมง ทั้งหมด 16 ครั้ง ภายในเวลา 4 วัน แล้วตามด้วยการให้ cyclophosphamide ในขนาด 50 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน หลังจากพัก 1 วัน จึงทำการให้เซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดโดยการหยดแบบซ้ำๆ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ phenytoin ในการป้องกันอาการชัก พบว่าผู้ป่วยจำนวน 71% (17/24) เมื่อได้รับยาครั้งที่ 1 มีปริมาณของยา IV BUSULFEX ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC) ตามเป้าหมายที่ตั้งไว้ (900 – 1,350 $\mu\text{M}\cdot\text{min} \pm 5\%$) ทำการตรวจทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ระดับยาในเลือดครั้งที่ เมื่อให้ยาครั้งที่ 9 และ 13 พบระดับ IV BUSULFEX อยู่ในช่วงเป้าหมายที่ต้องการในผู้ป่วย 21 ราย จากผู้ป่วยที่สามารถประเมินได้ 23 ราย

ผู้ป่วยทั้ง 24 ราย มีภาวะ neutrophil ในเลือดลดจำนวนลง (absolute neutrophil count (ANC) $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$) และภาวะที่เกล็ดเลือดมีจำนวนลดลง (ต้องได้รับการถ่ายเกล็ดเลือดหรือ platelet count $< 20,000/\text{L}$) พบว่า 79% (19/24) ของผู้ป่วยเกิดภาวะ lymphocytes ในเลือดลดจำนวนลง (absolute neutrophil count $< 0.1 \times 10^9/\text{L}$) ในผู้ป่วย 23 ราย มี ANC กลับสู่ภาวะ $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (เวลาเฉลี่ยที่กลับคืนสู่ภาวะปกติ คือ หลังจากการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก 13 วัน, อยู่ในช่วงเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูกวันที่ 9 ถึง วันที่ 22) ผู้ป่วยซึ่งเสียชีวิต 1 ราย ในวันที่ 20 หลังจากการเปลี่ยนถ่ายเนื้อเยื่อไขกระดูก มีค่า ANC ไม่กลับคืนสู่ภาวะที่มากกว่า $0.5 \times 10^9/\text{L}$

ผู้ป่วย 4 ราย (17%) เสียชีวิตในระหว่างการศึกษา ผู้ป่วย 2 รายแรก เสียชีวิตภายใน 28 วันหลังการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไขกระดูก รายหนึ่งเสียชีวิตด้วยโรคปอดอักเสบและอาการหลอดเลือดฝอยรั่ว (capillary leak syndromes) ส่วนอีกรายเสียชีวิตเนื่องจากโรคปอดอักเสบและโรคหลอดเลือดดำอุดตัน (veno-occlusive disease) ผู้ป่วย 2 รายที่เหลือเสียชีวิตก่อนถึงวันที่ 100 ของการเปลี่ยนถ่ายเนื้อเยื่อไขกระดูก คนหนึ่งเสียชีวิตเนื่องจากอาการของโรคที่รุนแรงขึ้น และอีกรายเสียชีวิตเนื่องจากระบบการทำงานที่ล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ (multi-organ failure)

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ในผู้ป่วยทั้งหมด 24 ราย ตลอดช่วงที่ทำการศึกษา (ช่วงก่อนการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก 10 วัน ถึงช่วงหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก 28 วัน) หรือช่วงตรวจติดตามหลังจากการศึกษา (ช่วงเวลาหลังการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก 29 วัน ถึง 100 วัน) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาเจียน (100%), คลื่นไส้ (83%), เยื่อเมือกปากอักเสบ (79%), โรคหลอดเลือดดำในตับอุดตัน (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) (21%), โรคร่างกายต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่าย (graft-versus host disease, GVHD) (25%) และปอดอักเสบ (21%)

จากผลการศึกษาการใช้ IV BUSULFEX ในผู้ป่วย 24 รายนี้ ได้แนะนำขนาดการรักษาด้วย IV BUSULFEX ในผู้ป่วยเด็ก ตาม nomogram ด้านล่างนี้

Nomogram แสดงขนาดการรักษาด้วย IV BUSULFEX

น้ำหนักตัวที่แท้จริงของผู้ป่วย	ขนาดยา IV BUSULFEX
≤ 12 กก.	1.1 (มก./กก.)
> 12 กก.	0.8 (มก./กก.)

จากรูปแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก แสดงให้เห็นว่า ประมาณ 60% ของผู้ป่วยเด็กจะมี ปริมาณของยา IV BUSULFEX ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC) ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ คือ ระหว่าง 900 ถึง 1,350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ เมื่อได้รับยา IV BUSULFEX ครั้งที่ 1 ในขนาดที่แนะนำตาม nomogram นี้

การปรับขนาดการรักษาติดตามการตรวจติดตามความเข้มข้นของยาในเลือดเป็นหลัก

ข้อแนะนำสำหรับวิธีการวัดระดับความเข้มข้นของยา busulfan ในเลือดหลังการให้ครั้งที่ 1 (ดูหัวข้อ การเก็บตัวอย่างเลือด เพื่อใช้ในการคำนวณความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด) และสูตรสำหรับการปรับขนาดยาที่ให้ครั้ง ต่อๆ ไปเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดตามเป้าหมายที่ต้องการ ($1,125 \mu\text{M}\cdot\text{min}$) คือ

$$\text{ขนาดยาที่ปรับเปลี่ยน (มก.)} = \frac{\text{ขนาดยาที่ใช้จริง (มก.)} \times \text{ความเข้มข้นของยาในเลือดที่เป้าหมายไว้ } (\mu\text{M}\cdot\text{min})}{\text{ความเข้มข้นของยาในเลือดที่เป็นจริง } (\mu\text{M}\cdot\text{min})}$$

ตัวอย่างเช่น ถ้าผู้ป่วยได้รับยา busulfan ในขนาด 11 มก. และความเข้มข้นของยาในเลือดที่วัดได้ คือ 800 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดที่เป้าหมายไว้ คือ 1,125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ ดังนั้นขนาดยาที่ต้องการ คือ

$$\text{ขนาดการรักษา} = 11 \text{ มก.} \times 1,125 \mu\text{M}\cdot\text{min} / 800 \mu\text{M}\cdot\text{min} = 15.5 \text{ มก.}$$

อาจใช้สูตรการปรับขนาดยา IV BUSULFEX ดังกล่าวข้างต้น และวิธีการต่อไปนี้

การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อใช้ในการคำนวณความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด:

คำนวณหาความเข้มข้นของยาในเลือด ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$) จากตัวอย่างเลือดที่เก็บมา ณ จุดเวลาต่างๆ ดังนี้ คือ:

สำหรับการให้ยาครั้งที่ 1: เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 2 ชั่วโมง (หลังจากการให้ยาเสร็จ), 4 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง (เก็บตัวอย่างเลือดทันที ก่อนให้ยา IV BUSULFEX ในครั้งต่อไป) ควรมีการบันทึกเวลาจริงที่มีการเก็บตัวอย่างเลือด

สำหรับการให้ยาครั้งต่อไป: ไป:3 เก็บตัวอย่างเลือดก่อนการให้ยา (baseline), ที่เวลา 2 ชั่วโมง (หลังจากการให้ยาเสร็จ), 4 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง (เก็บตัวอย่างเลือดทันที ก่อนให้ยา IV BUSULFEX ในครั้งต่อไป)

การคำนวณหาความเข้มข้นของระดับยาในเลือด จากจำนวนตัวอย่างเลือดที่น้อยกว่า 3 จุด ตามที่ได้กำหนดไว้ อาจได้ค่า AUC ที่ไม่ถูกต้องได้

ในการเก็บตัวอย่างเลือดแต่ละครั้ง ให้เก็บประมาณ 1 ถึง 3 มล. ใส่ในหลอดที่เคลือบด้วยเฮพาริน (Na หรือ Li heparin) (Vacutainer[®]) ควรเก็บตัวอย่างเลือดในน้ำแข็งทันที และควรนำไปปั่นแยก (centrifuge) ที่ 4 °C. ภายในเวลา 1 ชั่วโมง เก็บพลาสมาที่ได้ในหลอดแก้วที่เหมาะสม (cryovial) แล้วนำไปแช่แข็งในทันทีที่ -20 °C. ตัวอย่างพลาสมา

ทั้งหมดที่ส่งไปวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณความเข้มข้นของยา busulfan ควรเก็บในสถานะแช่แข็ง (เช่น วางไว้บนน้ำแข็งแห้ง)

การคำนวณหาความเข้มข้นของยาในเลือด

การคำนวณหาความเข้มข้นของยา IV BUSULFEX ในเลือดอาจใช้วิธีต่อไปนี้และสูตรเภสัชจลนศาสตร์มาตรฐานที่เหมาะสม

$$\text{Dose 1 } AUC_{\infty} \text{ Calculation: } AUC_{\infty} = AUC_{0-6 \text{ hr}} + AUC_{\text{extrapolated}}$$

โดยประมาณค่า $AUC_{0-6 \text{ hr}}$ ได้จากการใช้ linear trapezoidal rule และคำนวณค่า $AUC_{\text{extrapolated}}$ ได้โดยใช้อัตราส่วนของความเข้มข้นของยา busulfan ในเลือดที่ 6 ชั่วโมงกับค่าคงที่ของอัตราการขจัดยา (terminal elimination rate constant, λ_z) ซึ่งค่า λ_z ต้องคำนวณจากการความเข้มข้นของ busulfan ที่ช่วงสุดท้ายของการขจัดยา (terminal elimination phase) ซึ่งสัมพันธ์กับเวลา ควรประมาณค่าความเข้มข้นของ busulfan ที่ก่อนการให้ยาเพื่อนำไปใช้ในการคำนวณหาความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด (AUC)

หากคำนวณหาความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด (AUC) หลังการให้ยาครั้งที่ 1 ค่าความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด (AUC) ที่ภาวะคงที่ (AUC_{ss}) ($AUC_{0-6 \text{ hr}}$) ต้องประมาณค่าจากความเข้มข้นของยาลดช่วง 2 ชั่วโมง 4 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง โดยใช้ linear trapezoidal rule

วิธีการบริหารยา และการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อใช้ในการตรวจติดตามระดับยาในเลือด

ควรใช้ชุดการให้ยาที่บรรจุปริมาณน้อยที่สุด (1 ถึง 3 มล.) ในการให้ยา ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจว่าขนาดยาที่ให้ทั้งหมดได้ถูกหยดอย่างถูกต้องเข้าทางหลอดเลือดดำ และมั่นใจว่าได้เก็บตัวอย่างเลือดที่แม่นยำถูกต้องเพื่อใช้สำหรับการติดตามผลของการรักษาและการปรับขนาดของยา

ทำการแทนที่ท่อของชุดการให้ยาด้วยสารละลายยาเสียก่อน ทั้งนี้เพื่อการบันทึกในการจับเวลาเมื่อเริ่มให้ยา IV BUSULFEX เป็นไปอย่างถูกต้อง ให้เก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำส่วนนอก (peripheral IV line) เพื่อหลีกเลี่ยงจากการปนเปื้อนจากยาที่ให้ผู้ป่วย หากทำการเก็บตัวอย่างเลือดจาก central venous catheter (CVC) ที่ใช้อยู่ **ห้ามเก็บตัวอย่างเลือดในขณะที่กำลังให้ยากับผู้ป่วย** ทั้งนี้เพื่อความมั่นใจว่า ตัวอย่างเลือด ณ จุดสุดท้ายของการให้ยาจะไม่ปนเปื้อนด้วยยาที่ยังเหลือค้างอยู่ เมื่อสิ้นสุดการให้ยา (ที่ 2 ชั่วโมง) ให้ถอดสายยางของชุดการให้ยาออก แล้วล้าง CVC ด้วยน้ำเกลือ 5 มล. ก่อนที่จะเก็บตัวอย่างเลือด ณ จุดสุดท้ายของการให้ยา จาก CVC port โดยให้เก็บตัวอย่างเลือดจาก port ที่ไม่ได้ใช้ในการให้ IV BUSULFEX เมื่อทำการบันทึกเวลาที่หยุดการให้ยา IV BUSULFEX ไม่ต้องรวมเวลาที่ใช้ในการล้างสายของ catheter ให้ทั้งสายที่ใช้หลังจากสิ้นสุดการให้ยาที่ 2 ชั่วโมง (ดูขนาดยาและวิธีการให้ยา (หัวข้อ 2.3))

8.5 ผู้ป่วยสูงอายุ

จากการศึกษาทางคลินิกของยา IV BUSULFEX ยังมีจำนวนผู้ป่วยอายุระหว่าง 65 ปีและมากกว่า ไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าการตอบสนองที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่านี้หรือไม่

8.6 ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่มีรายงานการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

8.7 ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ไม่มีรายงานการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

เนื่องจากยา BUSULFEX เมตาบอไลซ์ผ่านตับเป็นหลัก ดังนั้นจึงควรระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องอยู่ก่อนแล้ว โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องระดับรุนแรง

10 การได้รับยาเกินขนาด

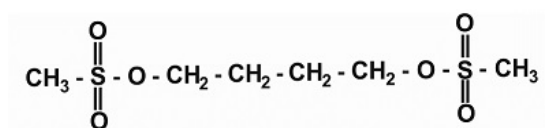
ไม่มียาที่ใช้รักษาการได้รับยาเกินขนาดของ IV BUSULFEX นอกจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือด ในกรณีที่ไม่มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือด ขนาดยาที่แนะนำของ IV BUSULFEX สามารถบอกถึงปริมาณยา busulfan ที่เกินขนาดได้ ความเป็นพิษส่วนใหญ่ที่เด่นชัด คือ มีการสร้างเซลล์ไขกระดูกน้อยกว่าปกติหรือไม่มีการสร้างเลย และเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ มีจำนวนลดลง ระบบประสาทส่วนกลาง ตับ ปอด และระบบทางเดินอาหาร อาจได้รับผลกระทบด้วย ควรมีการตรวจวัดค่าทางระบบเลือดอย่างใกล้ชิดและควรมีเตรียมพร้อมในการช่วยเหลือทางการแพทย์ตามที่แนะนำไว้

มีรายงานการรอดชีวิตของเด็กอายุ 4 ปี น้ำหนัก 18 กก. หลังจากได้รับยาเม็ด Myleran® ขนาด 140 มก. ใน ครั้งเดียว มีการให้ยา busulfan ชนิดรับประทาน ในขนาดที่เกินขนาดปกติ (2.1 มก./กก.; ขนาดยาทั้งสิ้น 23.3 มก./กก) โดยไม่ตั้งใจกับเด็กอายุ 2 ปี ก่อนถึงกำหนดการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งพบว่าไม่มีภาวะโรคใดๆ ตามมา ขนาดยาที่ทำให้เสียชีวิตในเด็กอายุ 10 ปี คือ 2.4 กรัม มีรายงานหนึ่งทีกล่าวว่า busulfan สามารถ dialysis ได้ ดังนั้นควรพิจารณาการทำ dialysis เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด

11. ลักษณะ

Busulfan เป็นสารที่ให้อนุมูลอิสระแอลคิล (alkyl radicals) เพื่อไปแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมได้ 2 ตำแหน่ง (bifunctional alkylating agent) มีชื่อทางเคมี คือ 1,4-butanediol, dimethanesulfonate ยาฉีด IV BUSULFEX® (busulfan) เหมาะที่จะให้ทางหลอดเลือดดำ เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสี บรรจุในขวดแก้ว ขนาด 10 มล. สำหรับการให้ครั้งเดียว

ในแต่ละขวดแก้วของ IV BUSULFEX ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ busulfan 60 มก. (6 มก./มล.) ตัวยาออกฤทธิ์มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว มีสูตรโมเลกุล คือ $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OSO}_2\text{CH}_3$ น้ำหนักโมเลกุล 246 กรัม/โมล และมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังนี้



Busulfan ละลายอยู่ใน N,N-dimethylacetamide (DMA), 3.3 mL และ Polyethylene glycol 400, NF 6.7 mL ค่าการละลายของ busulfan ในน้ำ คือ 0.1 กรัม/ลิตร เมื่อเจือจางด้วยสารละลาย 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือสารละลาย 5% Dextrose Injection, USP ให้ได้ความเข้มข้นของ busulfan ประมาณ 0.5 มก./มล. ตามที่แนะนำสำหรับการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ค่าความเป็นกรด - ด่างของสารละลาย IV BUSULFEX อยู่ในช่วง 3.4 ถึง 3.9

12. เภสัชวิทยาคลินิก

12.1 กลไกการออกฤทธิ์

Busulfan เป็นสารที่สามารถให้อนุมูลอิสระแอลคิล (alkyl radicals) เพื่อไปแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมได้ 2 ตำแหน่ง โดยมี methanesulfonate groups 2 ตัวที่หลุดได้ง่ายจับอยู่ที่ด้านตรงข้ามกันของอะตอมคาร์บอน 4 ตัว ของ alkyl chain เมื่ออยู่ในตัวกลางที่เป็นน้ำ busulfan จะแตกตัวให้ methanesulfonate groups เป็นผลให้เกิด carbonium ions ไปแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมในดีเอ็นเอ เชื่อว่าความเป็นพิษต่อเซลล์ของ busulfan มีผลอย่างมากในการทำลายดีเอ็นเอ

12.2 เภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ IV BUSULFEX ทำในผู้ป่วย 59 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษาแบบ prospective ในการใช้ IV BUSULFEX – cyclophosphamide เพื่อเตรียมสภาพร่างกายก่อนรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) โดยผู้ป่วยได้รับ IV BUSULFEX ในขนาด 0.8 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง ทั้งหมด 16 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน ผู้ป่วย 55 ราย (93%) จากจำนวนทั้งหมด 59 ราย ที่ได้รับ IV BUSULFEX มีค่าคงที่ของปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC) ซึ่งต่ำกว่าค่าเป้าหมาย (น้อยกว่า 1500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$)

ตารางที่ 3: ค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ภาวะระดับยาในพลาสมาคงที่ (steady state) หลังจากให้ IV BUSULFEX® (busulfan) โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (0.8 มก./กก.; จำนวนผู้ป่วย 59 ราย)

	ค่าเฉลี่ย	ค่าสัมประสิทธิ์ ความแปรปรวน (%)	ช่วง
C _{max} (ng/ ml)	1222	18	496 – 1684
AUC ($\mu\text{M}\cdot\text{min}$)	1167	20	556 – 1673
CL (ml/ min/ kg) ¹	2.52	25	1.49 – 4.31

1 การขจัดยาถูกปรับให้อยู่ในลักษณะเดียวกันตามน้ำหนักตัวที่เป็นจริงของผู้ป่วยทุกราย

เภสัชจลนศาสตร์ของ IV BUSULFEX มีความคงที่ ในระหว่างการให้ยาครั้งที่ 9 ถึงครั้งที่ 13 ซึ่งเห็นได้จากค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาที่ภาวะระดับยาคงที่ซึ่งเกิดขึ้นที่เดิมและมีค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนต่ำ

การกระจายตัวของยา: ความเข้มข้นของยา busulfan ในน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง มีค่าเท่ากับในเลือด โดยประมาณ ซึ่ง Busulfan จะจับกับอัลบูมิน (ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานเฉลี่ยเท่ากับ $32.4 \pm 2.2\%$)

การเปลี่ยนแปลงของยา: busulfan ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยการรวมตัวกับ glutathione ทั้งแบบที่เกิดขึ้นเองและแบบเร่งปฏิกิริยาการเกิดด้วยเอนไซม์ glutathione S-transferase (GST) จากนั้นจะถูกส่งต่อไปทำลายที่ตับโดยขบวนการ oxidative metabolism

การกำจัดยา: หลังจากการให้ยา busulfan ที่ติดด้วย ¹⁴คาร์บอน ในมนุษย์ พบว่า ประมาณ 30% ของสารกัมมันตรังสีถูกขับออกทางไตใน 48 ชั่วโมง และพบจำนวนน้อยมากในอุจจาระ

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ IV BUSULFEX ที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก 24 ราย ได้มีการประเมินหาค่าการขจัดยาและปริมาณการกระจายตัวของยาในกลุ่มประชากร เมื่อคิดตามน้ำหนักตัวที่เป็นจริงของผู้ป่วย พบว่ามีค่าการขจัดยา

ออกจากร่างกาย 4.04 ลิตร/ ชม./20 กก. (3.37 มล./นาที่/กก.; ค่าความแปรปรวนระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย 23%) และมีปริมาตรการกระจายตัวของยา 12.8 ลิตร/20 กก. (0.64 ลิตร/กก.; ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนระหว่างผู้ป่วย 11%)

13 พิษวิทยาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

13.1 การเป็นสารก่อมะเร็ง, การเป็นสารก่อการกลายพันธุ์ และการทำให้ความสมบูรณ์พันธุ์บกพร่อง (Carcinogenicity, Mutagenicity, Impairment of fertility):

Busulfan เป็นสารก่อการกลายพันธุ์และสารที่ทำให้สายโครโมโซมเกิดการแตกแยก ผลจากการทดสอบในหลอดทดลอง พบว่า busulfan ทำให้ *Salmonella typhimurium* และ *Drosophila melanogaster* เกิดการกลายพันธุ์ มีรายงานการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมที่เกิดจากการชักนำของ busulfan จากการทดลองในร่างกายสิ่งมีชีวิต (หนูขาว, หนูถีบจักร, หนูแฮมสเตอร์ และมนุษย์) และการทดลองในหลอดทดลอง (เซลล์ของสัตว์กัดแทะและของมนุษย์) การให้ยา busulfan ทางหลอดเลือดดำ (ให้ยาขนาด 48 มก./กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ครั้งละ 12 มก./กก. หรือ เท่ากับ 30% ของขนาดยา IV BUSULFEX ทั้งหมด เมื่อคิดแบบ มก./ตารางเมตร) พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกที่ต่อมไทมัส และรังไข่ในหนูถีบจักร

ตัวทำลาย DNA อาจทำให้เกิดความบกพร่องของความสมบูรณ์พันธุ์ได้เช่นกัน เมื่อให้ DMA กับหนูขาว ในขนาดวันละ 0.45 กรัม/กก./วัน เป็นเวลา 9 วัน (เท่ากับ 44% ของปริมาณ DMA ต่อวัน ที่มีอยู่ใน IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำแบบ มก./ตารางเมตร) พบว่าทำให้การสร้างสูลจิตลงอย่างมีนัยสำคัญ การให้ busulfan ทางใต้ผิวหนัง ในขนาด 2.2 กรัม/กก. (เท่ากับ 27% ของปริมาณ DMA ทั้งหมดที่มีอยู่ใน IV BUSULFEX ในขนาดที่แนะนำแบบ มก./ตารางเมตร) เพียงครั้งเดียว 4 วันหลังจากการผสมพันธุ์ เป็นผลให้ยุติการท้องได้ 100% ในหนูแฮมสเตอร์ที่ทำการทดสอบ [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.3)]

14 การศึกษาทางคลินิก

เอกสารแสดงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ busulfan ที่ใช้เป็นส่วนประกอบในการปรับสภาพร่างกายก่อนได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) มาจาก 2 แหล่ง คือ

- 1.) การศึกษาแบบ prospective ของการใช้ยา IV BUSULFEX ในผู้ป่วย 61 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ ทางระบบเลือด และ
- 2.) รายงานที่มีการตีพิมพ์ของการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม ของ busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง ที่ใช้เป็นส่วนประกอบในการปรับสภาพร่างกายก่อนได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ ซึ่งเป็นบทบทวนที่ได้จาก 5 ฐานข้อมูลที่มีการวางจำหน่าย

การศึกษาแบบ prospective เป็นการศึกษาแบบ single-arm, open-label ทำในผู้ป่วยจำนวน 61 ราย ซึ่งได้รับยา IV BUSULFEX เป็นส่วนประกอบในการปรับสภาพร่างกายก่อนได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) การศึกษานี้ประกอบ ด้วยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันหลังจากผ่านระยะที่มีการสงบของโรค (กลับเป็นซ้ำครั้งแรก หรือกลับเป็นซ้ำครั้งต่อมา); ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในระยะแรกที่มีการสงบของโรคหรือล้มเหลวในการปรับสภาพร่างกาย; ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว myelogenous ชนิดเรื้อรัง (chronic myelogenous leukemia, CML) ทั้งในระยะเรื้อรัง ระยะที่เป็นมากขึ้น หรือภาวะที่เซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวมีจำนวนมากผิดปกติ (blast crisis); ผู้ป่วย Hodgkin's disease or non-

Hodgkin's lymphoma ที่เริ่มตั้งหรือดำเนินการสงบของโรค และผู้ป่วยที่ไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ได้ (myelodysplastic syndrome) 48% (29/61) ของผู้ป่วยเคยได้ รับการรักษาอย่างหนักมาแล้ว คือได้รับการรักษาอย่างน้อยหนึ่งวิธีจากวิธีการต่อไปนี้ การฉายรังสี, ได้รับเคมีบำบัดตั้งแต่ 3 ตัวขึ้นไป หรือได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด การสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) มาก่อนแล้ว และ 75% (46/61) ของผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อที่ยังเป็นโรครออยู่

ผู้ป่วยได้รับ IV BUSULFEX จำนวน 16 ครั้ง ในขนาด 0.8 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ซ้ำๆ ในเวลา 2 ชั่วโมง เป็นเวลา 4 วัน ตามด้วย cyclophosphamide ในขนาด 60 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน (BuCy 2 regimen) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ IV BUSULFEX ตามที่กำหนดไว้ 100% โดยไม่มีการปรับขนาดของยา หลังจากพัก 1 วัน จึงทำการให้เซลล์ต้นกำเนิดการสร้างเม็ดเลือดจากผู้ที่มียีนส์ต่างกันโดยการหยดอย่างช้าๆ ตัวแปรที่บอกถึงประสิทธิภาพในการศึกษานี้คือ ไขกระดูกถูกทำลายอย่างสิ้นเชิง (myeloablation) [อธิบายโดย หนึ่งหรือหลายอย่างของค่าต่อไปนี้ คือ absolute neutrophil count (ANC) < $0.5 \times 10^9/L$, absolute lymphocyte count (ALC) < $0.5 \times 10^9/L$, เกล็ดเลือดมีจำนวนลดน้อยลง คือ น้อยกว่า 20,000/ลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือต้องได้รับการถ่ายเกล็ดเลือด] และเนื้อเยื่อที่ทำการปลูกถ่ายมีการเจริญเติบโต (engraftment) ($ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$)

พบการเกิดการทำลายไขกระดูกอย่างสิ้นเชิง (myeloablation) ในผู้ป่วยทั้งหมด 61 ราย โดยมีค่ากลางของการเกิดภาวะ neutrophil ในเลือดต่ำ ที่ 4 วัน ผู้ป่วยที่ทำการประเมินได้ จำนวนทั้งหมด 60 ราย มีการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่ทำการปลูกถ่าย ที่ค่ากลาง 13 วัน หลังการปลูกถ่าย (อยู่ในช่วง 9 ถึง 29 วัน) ผู้ป่วยหนึ่งรายไม่ได้รับการประเมินเนื่องจากเสียชีวิตด้วยโรคปอดอักเสบจากเชื้อรา หลังการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก 20 วัน และก่อนที่เนื้อเยื่อที่ถูกปลูกถ่ายจะมีการเจริญเติบโต (engraftment) ผู้ป่วยทั้งหมดยกเว้น 13 ราย ได้รับการรักษาด้วย prophylactic G-CSF มีการบันทึกเป็นหลักฐานถึงเหตุการณ์ที่เซลล์จากผู้บริจาคมีการเจริญเติบโตและภาวะที่อวัยวะที่ทำการปลูกถ่ายมียีนส์ที่แตกต่างกัน (donor cell engraftment and chimerism) ของผู้ป่วยทุกรายที่มี chromosomal sex marker หรือ leukemic marker (43/43 ราย) และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์จากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogenic engraftment) ทุกข์ทรมานจากการสูญเสียเนื้อเยื่อที่ทำการปลูกถ่ายในภายหลัง ไม่พบการรายงานความล้มเหลวในการปลูกถ่ายในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาทั้งหมด ค่ากลางของการถ่ายเกล็ดเลือดในผู้ป่วยแต่ละราย คือ 6 ครั้ง และค่ากลางของการถ่ายเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยแต่ละราย คือ 4 ครั้ง

พบการกลับเป็นซ้ำ ในผู้ป่วย 23 ราย (48%) ที่ค่ากลาง 183 วัน หลังการทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (อยู่ใน ช่วง 36 ถึง 406 วัน) พบผู้ป่วยที่ปราศจากโรค จำนวน 62% (38/61 ราย) ที่ค่ากลางของการติดตาม 269 วัน หลัง การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (อยู่ในช่วง 20 ถึง 583 วัน) ผู้ป่วย 43 ราย (70%) ยังคงมีชีวิตอยู่ ที่ค่ากลางของการติดตาม 288 วันหลังรับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ (อยู่ในช่วง 51 ถึง 583 วัน) ผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย ก่อนการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก 28 วัน และผู้ป่วยอีก 6 ราย เสียชีวิตในช่วงเวลาที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกไปแล้ว 100 วัน และผู้ป่วย 10 ราย (16%) เสียชีวิตหลังช่วงเวลาที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกไปแล้ว 100 วัน โดยมีค่ากลางหลังทำการเปลี่ยนถ่ายเนื้อเยื่อที่ 199 วัน (อยู่ในช่วง 113 ถึง 275 วัน)

บทความทบทวนที่มีการตีพิมพ์ของ busulfan ชนิดรับประทาน มีการตีพิมพ์เรื่องการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม 4 การศึกษา เพื่อประเมินการใช้ busulfan ชนิดรับประทานในขนาดสูง ที่ใช้ประกอบการปรับสภาพร่างกาย (busulfan 4 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 วัน และ cyclophosphamide 60 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2 วัน) ก่อนการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจากผู้ที่มียีนส์ต่างกัน (allogenic transplantation) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว myelogenous ชนิดเรื้อรัง

(CML) มีการศึกษา 2 การศึกษา (Clift and Devergie) ซึ่งจำกัดกลุ่มประชากรเฉพาะที่เป็น CML ในระยะเรื้อรัง และ ถูกกลุ่มให้ได้รับการปรับสภาพร่างกายด้วย busulfan/cyclophosphamide (BU/CY) หรือ cyclophosphamide/การฉายรังสีทั่วร่างกาย (CY/TBI) ในการศึกษาเหล่านี้มีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 138 ราย ที่ได้รับ (BU/CY) กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาที่เหลืออีก 2 การศึกษา (Ringden and Blume) ประกอบด้วยผู้ป่วยที่เป็น CML, acute lymphoplasic leukemia (ALL), และ acute myelogeneous leukemia (AML) การศึกษาการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อไขกระดูกในกลุ่มชาวยุโรปเหนือที่ตีพิมพ์โดย Ringden, et al มีผู้ป่วย 57 รายเป็น CML และ 30 รายจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับการรักษาด้วย BU/CY ผู้ป่วยที่เป็น CML ในระยะเรื้อรัง, ระยะที่เป็นมากขึ้น ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา SWOG ที่ตีพิมพ์โดย Blume, et al เป็น CML (34/122 ราย) ในระยะที่เกินกว่าระยะแรกของอาการเรื้อรัง โดย 20 ราย ได้รับการรักษาด้วย BU/CY ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบได้รับการฉายรังสีทั่วร่างกาย แต่ใช้ etoposide แทน cyclophosphamide ตารางที่ 4 ด้านล่างนี้ แสดงผลสรุปของการวิเคราะห์เชิงประสิทธิผลจากการศึกษาทั้ง 4 การศึกษานี้

ตารางที่ 4: สรุปผลการวิเคราะห์เชิงประสิทธิผล จากการศึกษาระบบสุ่มและควบคุมของ busulfan ชนิดรับประทาน ในขนาดสูง ที่ใช้เป็นส่วนประกอบเพื่อการปรับสภาพร่างกาย ซึ่งได้จากบทความการทบทวนที่มีการตีพิมพ์

Clift, 1994 CML Chronic Phase;							
จำนวนผู้รอดชีวิตโดยรวม เป็นเวลา 3 ปี		จำนวนผู้รอดชีวิตที่ไม่มี โรคในระยะ 5 ปี (p = 0.43)		การกลับเป็นซ้ำ		ระยะเวลาที่เนื้อเยื่อที่ทำการ ปลูกถ่ายมีการเจริญเติบโต (ANC ≥ 500)	
BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI
80%	80%	71%	68%	13%	13%	22.6 วัน	22.3 วัน
Devergie, 1995 CML Chronic Phase;							
จำนวนผู้รอดชีวิตโดยรวม เป็นเวลา 5 ปี (p = 0.5)		จำนวนผู้รอดชีวิตที่ไม่มี โรคในระยะ 5 ปี (p = 0.75)		การกลับเป็นซ้ำ (Relative Risk analysis BU/CY: CY/TBI) (p = 0.04)		ระยะเวลาที่เนื้อเยื่อที่ทำการ ปลูกถ่ายมีการเจริญเติบโต (ANC ≥ 500)	
BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI
60.6%	65.8%	59.1%	51.0%	4.10 (95% CI = 1.00-20.28)		ไม่มีการให้	ไม่มีการให้
± 11.7%	± 12.5%	± 11.8%	± 14%			ข้อมูล	ข้อมูล

Ringden, 1994 CML, AML, ALL;							
จำนวนผู้รอดชีวิตโดยรวม เป็นเวลา 3 ปี ($p < 0.03$)		จำนวนผู้รอดชีวิตที่ไม่มี การกลับเป็นซ้ำใน 3 ปี ($p = 0.065$)		การกลับเป็นซ้ำ ($p = 0.9$)		ระยะเวลาที่เนื้อเยื่อที่ทำกร ปลูกถ่ายมีการเจริญเติบโต (ANC ≥ 500)	
BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI	BU/CY	CY/TBI
62%	76%	56%	67%	22%	26%	20 วัน	20 วัน
Blume, 1993 ¹ CML, AML, ALL; การวิเคราะห์ความเสี่ยงสัมพัทธ์ BU/CY: Etoposide/TBI							
RR of mortality		DFS		RR of Relapse (Relative risk analysis BU/CY: Eto/TBI)		ระยะเวลาที่เนื้อเยื่อที่ทำกร ปลูกถ่ายมีการเจริญเติบโต (engraftment)	
BU/CY	Eto/TBI	BU/CY	Eto/TBI	BU/CY	Eto/TBI	BU/CY	Eto/TBI
0.97 (95% CI = 0.64-1.48)		ไม่มีการให้ ข้อมูล		1.02 (95% CI = 0.56-1.86)		ไม่มีการให้ ข้อมูล	

¹ Eto = Etoposide มีการฉายรังสีทั่วร่างกายควบกับการให้ Etoposide ในกลุ่มเปรียบเทียบของการศึกษานี้
 BU = busulfan
 CY = cyclophosphamide
 TBI = total body irradiation
 DFS = Disease Free Survival
 ANC = Absolute Neutrophil Count

15 ข้อมูลอ้างอิง

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. [เข้าถึงวันที่ 18 มิถุนายน 2014
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 การจำหน่ายและการเก็บรักษา

16.1 การจำหน่าย

IV BUSULFEX มีจำหน่ายในรูปแบบน้ำยาปราศจากเชื้อ บรรจุในขวดแก้วขนาด 10 มล. สำหรับการให้ครั้งเดียว มีตัวยา busulfan 60 มก. ที่ความเข้มข้น 6 มก./มล. สำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ NDC 59148-070-90. IV BUSULFEX มีจำหน่ายในขวดยา 8 ขวดบรรจุในกล่อง 1 กล่อง NDC 59148-070-91

16.2 การเก็บรักษา

ควรเก็บขวดแก้วของ IV BUSULFEX ที่ยังไม่เปิดใช้ไว้ในตู้เย็น ที่อุณหภูมิระหว่าง 2°C– 8°C (36°F– 46°F.)

IV BUSULFEX ที่ละลายใน 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือ 5% Dextrose Injection, USP จะคงสภาพที่อุณหภูมิห้อง (25° ซ.) ได้นาน 8 ชั่วโมง ซึ่งการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำต้องเสร็จสมบูรณ์ภายใน 8 ชั่วโมง

IV BUSULFEX ที่ละลายใน 0.9% Sodium Chloride Injection, USP จะคงสภาพที่อุณหภูมิในตู้เย็น (2°C–8°C) ได้นาน 12 ชั่วโมง ซึ่งการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำต้องเสร็จสมบูรณ์ภายในเวลา 12 ชั่วโมง

IV BUSULFEX เป็นยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ ควรปฏิบัติตามคู่มือและขั้นตอนการกำจัดพิเศษ¹

17 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

การกดไขกระดูก

แจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่า การได้รับยาอาจทำให้จำนวนเม็ดเลือดต่ำและจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์การสร้างเซลล์เม็ดเลือดและแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งแพทย์หากมีไข้เกิดขึ้น [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.1)]

การชัก

แจ้งให้ผู้ป่วยทราบว่า การได้รับยาอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชักและผู้ป่วยจะได้รับยาเพื่อป้องกันอาการชัก ผู้ป่วยควรได้รับการชักประวัติถึง ประวัติการชัก หรือ การบาดเจ็บของศีรษะ [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.2)]

การเกิดหลอดเลือดดำในตับอุดตัน (Hepatic Veno-Occlusive Disease, HVOD)

แจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการได้รับยา IV BUSULFEX และแผนการเฝ้าติดตามผลเลือดระหว่างการรักษา แจ้งผู้ป่วยเป็นพิเศษถึงความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดดำในตับอุดตัน (veno-occlusive liver disease) [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.3)]

ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์

แนะนำให้ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ทราบถึงผลกระทบของยาที่อาจมีต่อทารกและให้แจ้งแพทย์หากทราบว่าตนเองตั้งครรภ์ [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.4)] และ [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.1)]

หญิงวัยเจริญพันธุ์

แนะนำให้ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ ใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาและตลอด 6 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยา IV BUSULFEX [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.3)]

ชายวัยเจริญพันธุ์

แนะนำให้ผู้ป่วยชายและคู่นอนผู้หญิง ใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาและตลอด 3 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยา IV BUSULFEX [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.3)]

การให้นมบุตร

แนะนำให้ผู้ป่วยหญิงหยุดให้นมบุตร ระหว่างและหลังการได้รับการรักษาด้วยยา IV BUSULFEX [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.2)]

ภาวะมีบุตรยาก

แนะนำให้ผู้ป่วยหญิงและชายที่รับยา IV BUSULFEX อาจทำให้เป็นหมันชั่วคราวหรือถาวรได้ [ดูการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (หัวข้อ 8.3)]

การมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (cardiac tamponade)

แนะนำผู้ป่วยให้ทราบถึงความเสี่ยงของการมีน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ และแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งแพทย์เมื่อมีอาการปวดท้องและอาเจียน

ภาวะหลอดลมและปอดทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์

แนะนำผู้ป่วยให้ทราบว่าอาจเกิดภาวะหลอดลมและปอดทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์เนื่องจากการเจริญอย่างผิดปกติของเนื้อเยื่อเส้นใยในปอด (bronchopulmonary dysplasia with pulmonary fibrosis) เมื่อรักษาด้วยยา IV BUSULFEX เป็นเวลานาน

แนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งแพทย์เมื่อมีอาการหายใจถี่และไอ อาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นภายหลังการรักษาด้วยยา IV BUSULFEX นานหลายเดือนหรือหลายปี [ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (หัวข้อ 5.6)]

ผลิตโดย:

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2,
33790 Halle/Westfalen
Germany

นำเข้าโดย:



บริษัท ไทยโอซูก้า จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย



Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

วันที่ปรับปรุงเอกสาร: กันยายน 2018