

NOTICE DU PRODUIT
BUSULFAN POUR INJECTION
6 mg/mL

BUSULFAN POUR INJECTION 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. L'EXPÉRIENCE 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 bronchionnel. En milieu aqueux, le tétrazole du groupement méthanésulfonate produit des ions carbonium, lesquels peuvent déclencher l'alkylation de l'ADN, qui jouerait un rôle important dans l'effet cytotoxique. La littérature actuelle permet de croire que des valeurs élevées d'aire sous la courbe (AUC) (> 1500 µmol•min) peuvent être associées à un risque accru d'hépatopathie veino-occlusive et/ou de crises convulsives. La C_{50%}, la T_{1/2} et la clairance plasmatique moyennes du busulfan oral et du busulfan intraveineux (i.v.) sont indiquées ci-dessous.

Paramètre	Busulfan oral	Busulfan i.v.
C _{max} (ng/mL) (plage) (CV%)	870 (30%)	1 167 (12%)
AUC (µM•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%)

L'administration du busulfan par voie intraveineuse avait un tableau pharmacocinétique plus constant que celui du busulfan administré par voie orale chez les patients.

Le busulfan atteint dans le liquide céphalo-rachidien des concentrations approximativement équivalentes aux concentrations plasmatiques. La liaison réversible du busulfan aux composants plasmatiques, surtout à l'albumine, a été estimée à 52 ± 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

Busulfan pour injection indique une 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 Hodgkinien, la maladie de Hodgkin, le myélome multiple et les syndromes paraneoplasiques. Dans tout schéma faisant appel à Busulfan pour injection, la maladie doit être, soit réfractaire aux autres traitements, soit comporter un risque suffisant de récidence, pour que la greffe de cellules progénitrices constitue le traitement de choix selon l'avis d'un médecin qualifié.

CONTRE-INDICATIONS

Busulfan pour injection est contre-indiqué chez les patients sensibles, allergiques ou intolérants au médicament ou à ses excipients.

MISES EN GARDE

Busulfan pour injection 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 de ces derniers peut donc apparaître au cours du traitement, en présence de ressources diagnostiques et thérapeutiques appropriées.

La conséquence grave la plus fréquente du traitement par Busulfan pour injection 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 derniers 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 x 10⁹/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 neutrophénique 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 neutrophénique. Une thrombocytopénie (< 25 000/mm³ 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 cancérogène chez l'humain. Des cas de tumeurs secondaires ont été signalés chez des patients ayant suivi un traitement par le busulfan. Plusieurs cas de leucémie ont été documentés au cours des 5 à 8 années suivant l'administration d'un traitement par le busulfan oral. Le busulfan peut également entraîner une dysplasie cellulaire. Busulfan pour injection peut provoquer une infertilité temporaire ou permanente chez les personnes des 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 myéloïde chronique. La stérilité, l'azospermie et l'atrophie testiculaire ont par ailleurs été signalées chez les patients de sexe masculin. La dysplasie pulmonaire 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 début du 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. On ne devrait pas administrer Busulfan pour injection aux femmes enceintes ou à des femmes qui sont possiblement enceintes. Si Busulfan pour injection est utilisé pendant la grossesse, ou si la grossesse survient en cours de traitement, la patiente devrait être informée des risques potentiels du traitement pour le fœtus. On devrait conseiller aux femmes en âge de procréer d'employer des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. Busulfan pour injection peut entraîner des spermatozoaires et des ovules testiculaires, produisant ainsi des anomalies génétiques fœtales possibles. On conseille aux hommes qui suivent un traitement par Busulfan pour injection de ne pas concevoir un enfant pendant cette période et jusqu'à 6 mois suivant le traitement.

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, on devrait mettre fin à l'allaitement pendant le traitement par Busulfan pour injection. Le profil d'inocuité de Busulfan pour injection chez les femmes qui allaitent n'a pas été évalué.

Insuffisance hépatique: Busulfan pour injection n'a pas été administré à des patients atteints d'insuffisance hépatique. Les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie, plus de trois cycles de chimiothérapie, ou encore une greffe de cellules progénitrices peuvent être davantage prédisposés à une insuffisance hépatique. La stérilité, l'azospermie et l'atrophie testiculaire ont par ailleurs été signalées chez les patients de sexe masculin. On conseille aux hommes qui suivent un traitement par Busulfan pour injection de ne pas concevoir un enfant pendant cette période et jusqu'à 6 mois suivant le traitement.

Précautions: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Surveillance: Les patients traités par Busulfan pour injection 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. La fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. 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 enrôlés quotidiennement jusqu'au 28^e jour suivant la greffe, la fonction cardiaque devrait faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients qui suivent un traitement par Busulfan pour injection.

Interactions médicamenteuses: Il n'y a aucune interaction connue ou apparente avec le fucozanol (un anticoagulant) utilisé dans le traitement de l'irradiation aux patients traités par le busulfan pourrait occasionner une réduction de la clairance du busulfan. Il pourrait s'ensuivre une augmentation des concentrations plasmatiques du busulfan, réduisant ainsi l'activité de Busulfan pour injection. L'itraconazole réduit la clairance du busulfan de jusqu'à 600 µmol•min chez certains patients. Le métronidazole augmente significativement les concentrations plasmatiques du busulfan, ce qui peut provoquer des effets toxiques liés au traitement.

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 une 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 effet ait été observé avec le busulfan i.v., la taponnade cardiaque (souvent mortelle) fréquemment précède 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 le busulfan i.v. (Tableaux 2 et 3) et de banques de données sur la littérature médicale (Tableau 4). Les études sur le busulfan i.v. 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 busulfan i.v. 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 le busulfan i.v. avant une autogreffe de cellules progénitrices hématopoïétiques (n = 103)

Effets indésirables hématologiques	Fréquence en % (Nombre de patients)
Anémie	62 (64)
Grade 4 (> 65 g/L)	6 (6)
Leucopénie	0 (0)
Grade 3 (1,0 x 10 ⁹ à 1,9 x 10 ⁹ cellules/L)	96 (99)
Grade 4 (< 1,0 x 10 ⁹ cellules/L)	2 (2)
Thrombocytopénie	2 (2)
Grade 3 (20 x 10 ⁹ à 49 x 10 ⁹ cellules/L)	91 (94)
Grade 4 (< 25 x 10 ⁹ cellules/L)	1 (1)
Nombre médian de transfusions de plaquettes par patient	3
Autogreffes (n=41)	6
Allogreffes (n=60)	6
Nombre médian de transfusions de globules rouges par patient	3
Autogreffes (n=37)	4
Allogreffes (n=53)	4

Tableau 3: Résumé de la fréquence (≥ 20%) d'effets indésirables non hématologiques chez des patients ayant reçu le busulfan i.v. 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	87
Fatigue	69
Céphalée	62
Douleur abdominale	62
Sciatique	56
Frissons	47
Douleur	47
Réaction allergique	21
Œdème généralisé	21
Inflammation au point d'injection	23
Douleur thoracique	22
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	50
Tachycardie	27
Thrombose	20
Hypertension	23
Vasodilatation	23
APPAREIL DIGESTIF	97
Nausée	96
Stomatite (mucoite)	97
Vomissements	80
Anorexie	80
Diarrhée	80
Dyspepsie	40
Constipation	31
Trouble rectal	24
MÉTABOLISME ET ALIMENTATION	64
Hypomagnésémie	58
Hypokaliémie	54
Hyperglycémie	57
Œdème	57
Hyperrubinémiémie	37
Œdème	37
Élévation du taux d'ALT	21
Hypophosphatémie	31
SYSTÈME NERVEUX	80
Insomnie	26
Anxiété	26
Étourdissements	26
Dépresseion	20
APPAREIL RESPIRATOIRE	46
Toux	34
Trouble pulmonaire	34
Pharyngite	27
Épistaxis	23
Dyspnée	23
PEAU ET PHANÉRES	20
Éruption cutanée	29
Œdème	29

*Tous les effets indésirables signalés, peu importe leur gravité (toxicité de grades 1 à 4) l'évaluation de l'inocuité 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 l'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 été signalés 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 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)
Nausées/vomissements	72 (52/72)
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 (153/1196)
Pneumonie interstielle	11 (45/415)
Crisis convulsives	3 (15/482)

La fréquence des réactions greffon contre hôte (GVH) aigües s'élevait à 26 % (1153/4367 patients) d'après les données de l'Overall Literature Database. Celle des réactions greffon contre hôte chroniques (buvées) était de 28 % (732/848 patients), respectivement. La fréquence signalée d'hépatopathie veino-occlusive s'élevait à 17 % (960/5798) dans l'Overall Literature Database et à 13 % (153/1196) 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'AST pour le busulfan étaient supérieures à 1500 µmol•min accusaient un risque plus élevé d'hépatopathie veino-occlusive. Par ailleurs, la pneumonie interstielle a été signalée à une fréquence de 10 % (262/2 633) dans l'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 % (17/2303) dans l'Overall Literature Database et de 3,1 % (15/482) dans la Subset Literature Database. Chez les patients recevant des anticonvulsifs en prophylaxie, la fréquence de crises convulsives était de 7 % (1/60). Les paragraphes suivants décrivent les événements cliniquement significatifs survenus lors de deux essais cliniques sur le busulfan i.v., sans égard à l'attribution.

Hématologie: À la posologie indiquée, le busulfan i.v. a produit une profonde myélosuppression à une fréquence plus élevée d'infections que les autogreffes (33 % vs 22 %, respectivement). La fréquence signalée d'hépatopathie veino-occlusive s'élevait à 17 % (960/5798) dans l'Overall Literature Database et à 13 % (153/1196) 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'AST pour le busulfan étaient supérieures à 1500 µmol•min accusaient un risque plus élevé d'hépatopathie veino-occlusive. Par ailleurs, la pneumonie interstielle a été signalée à une fréquence de 10 % (262/2 633) dans l'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 % (17/2303) dans l'Overall Literature Database et de 3,1 % (15/482) dans la Subset Literature Database. Chez les patients recevant des anticonvulsifs en prophylaxie, la fréquence de crises convulsives était de 7 % (1/60). Les paragraphes