

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6 mg buszulfán egy milliliter koncentrátumban (60 mg 10 ml-ben)

Hígítás után: 1 ml oldat 0,5 mg buszulfánt tartalmaz

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta, színtelen, viszkózus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A buszulfán, melyet ciklofoszfamid (BuCy2) kezelés követ, kondicionáló kezelésként javallott felnőtt betegeknél hagyományos vérképző őssejt-transzplantációt (HPCT – haematopoietic progenitor cell transplantation) megelőzően, amennyiben ez a kombináció tűnik a legjobb elérhető lehetőségnek.

A buszulfán fludarabin kezelést követően (FB) kondicionáló kezelésként javasolt vérképző őssejt-transzplantációt (HPCT) megelőzően olyan felnőtt betegeknél, akiket csökkentett intenzitású kondicionáló (RIC) kezelésre jelöltek.

A buszulfán, melyet ciklofoszfamid (BuCy4) vagy melfalán (BuMel) kezelés követ, kondicionáló kezelésként javasolt gyermek betegeknél hagyományos vérképző őssejt-transzplantációt megelőzően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A buszulfán alkalmazása a vérképző őssejt-transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésben tapasztalt orvos felügyelete mellett történhet.

A buszulfán a vérképző őssejt-transzplantáció („Haematopoietic Progenitor Cell Transplantation” – HPCT) előtt alkalmazandó.

Adagolás

Buszulfán ciklofoszfammiddal vagy melfalánnal kombinálva

Felnőtteknél

A buszulfán javasolt dózisa és adagolási üteme:

- 0,8 mg/testtömegkilogramm kétórás infúzióban beadva, 6 óránként 4 egymást követő napon, összesen 16 dózisban,
- amit 60 mg/kg/nap ciklofoszfamid kezelés követ 2 napon át, legalább 24 órával a 16. buszulfán adag beadása után (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők (0 és 17 év között)

A buszulfán ajánlott adagja:

Aktuális testtömeg (kg)	Buszulfán adag (mg/kg)
< 9	1,0
9 < 16	1,2
16-23	1,1
> 23-34	0,95
> 34	0,8

amit:

- 4 ciklus 50 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg) ciklofoszfamid kezelés (BuCy4) vagy
- egy adag 140 mg/m² melfalán (BuMel) követ,

legalább 24 órával a 16-ik buszulfán adag beadása után (lásd 4.5 pont).

A buszulfánt 6 óránként alkalmazzuk kétórás infúzióban 4 egymást követő napon, összesen 16 dózisban, a ciklofoszfamidot vagy melfalánt és a vérképző őssejttranszplantációt (HPCT) megelőzően.

Idős betegek

Ötven évesnél idősebb betegeket (n=23) dózismódosítás nélkül sikeresen kezeltek buszulfánnal. Ugyanakkor, a buszulfán biztonságosságáról 60 év feletti betegek esetében csak korlátozott információ áll rendelkezésre. Az idős betegeknél ugyanazt a dózist (lásd 5.2 pont) kell alkalmazni, mint a felnőtteknél (< 50 év).

Buszulfán fludarabinnal kombinálva (FB)

Felnőtteknél

A javasolt dózis és adagolási ütem:

- 30 mg/m² fludarabin 5 egymást követő napon vagy 40 mg/m² fludarabin 4 egymást követő napon, napi egyszeri egyórás infúzióban beadva.
- a buszulfán 3,2 mg/testtömegkilogramm napi egyszeri, háromórás infúzióban beadva, rögtön a fludarabin beadása után, 2 vagy 3 egymást követő napon.

Gyermekek és serdülők (0 és 17 év között)

Az FB biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Idős betegek

Az FB séma alkalmazását kifejezetten idős betegnél nem vizsgálták. Ugyanakkor a szakirodalomban több mint 500, 55 éves vagy annál idősebb FB kondicionáló kezelést kapott, olyan betegről számoltak be, akinél a hatásosság hasonló volt, mint a fiatalabb betegeknél. Dózismódosítás nem volt szükséges.

Obes betegek

Felnőttek

Elhízott betegek esetében az igazított ideális testtömeg alapján számolt dózist kell alkalmazni.

Az ideális testtömeg kiszámítása:

Férfiaknál (kg) = 50+0,91x(testmagasság cm-ben-152);

Nőknél (kg) = 45+0,91x(testmagasság cm-ben-152).

Az igazított ideális testtömeget az alábbiak szerint kell kiszámítani:

Igazított ideális testtömeg = ideális testtömeg+0,25x(aktuális testtömeg-ideális testtömeg).

Gyermekek és serdülők

További adatok rendelkezésre állásáig olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek a testtömeg indexe (testtömeg kg/testfelület m²) > 30 kg/m², ez a gyógyszer nem javasolt.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodott betegeknél nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Mivel a buszulfán közepes mértékben választódik ki a vizeletben, ezen betegeknél dózismódosítás nem javasolt. Mindazonáltal, elővigyázatosság javasolt (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Buszulfánnal májkárosodott betegeknél nem folytattak klinikai vizsgálatokat. Elővigyázatosság javasolt, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A buszulfán intravénásan alkalmazandó.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ezt a gyógyszert alkalmazás előtt fel kell hígítani. Kb. 0,5 mg buszulfán/ml végső töménységű oldatot kell nyerni. A buszulfánt centrális vénakanulón keresztül intravénás infúzióban kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A buszulfánt nem szabad gyors intravénás, bolus vagy perifériás injekcióban alkalmazni.

Minden betegnél antikonvulzív gyógyszerrel végzett premedikáció szükséges a görcsrohamok kivédésére, amit nagy dózisú buszulfán alkalmazásánál leírtak.

A görcsgátló alkalmazását a buszulfán kezelés előtt 12 órával javasolt elkezdni és az utolsó adag buszulfán beadása után 24 óráig ajánlatos folytatni.

A felnőttekkel, valamint gyermekekkel és serdülőkkel végzett vizsgálatokban a betegek a convulsiók profilaktikus kezelésére fenitoin vagy benzodiazepineket kaptak (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Hányáscsillapítókat kell alkalmazni az első buszulfán dózis előtt, majd egy állandó menetrend szerint folytatni kell azt a kezelés teljes időtartama alatt a helyi gyakorlatnak megfelelően.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ajánlott dózis és kezelési séma alkalmazása mellett a buszulfán kezelés minden betegnél kifejezett myeloszuppressziót idéz elő. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármely kombinációja előfordulhat. A kezelés folyamán gyakori teljes vérképellenőrzés szükséges, beleértve a különböző fehérvérsejtek számát és a thrombocytaszámot, melyet folytatni kell a teljes normalizálódásig.

A neutropeniás periódusban a fertőzések megelőzése, illetve kezelése érdekében (bakteriális, gomba- és vírus-) fertőzésellenes készítmények megelőző vagy empirikus alkalmazását mérlegelni kell.

Thrombocyta- és vörösvértest-támogató kezelés, valamint növekedési faktorok, mint pl. granulocytokolónia stimuláló faktor (G-CSF), orvosiilag indokoltan alkalmazandó.

Felnőtteknél a transzplantációt követően átlagosan 4 nappal az abszolút neutrophilszám a betegek 100%-ánál $< 0,5 \times 10^9/l$ volt, s az autológ transzplantációt követően átlag 10, az allogén transzplantációt követően átlag 13 nappal normalizálódott (medián neutropeniás időszak 6 illetve 9 nap).

Thrombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ vagy thrombocytatranszfúziót igénylő mértékű) átlag 5-6. napon a betegek 98%-ánál fordult elő. Anaemia (haemoglobin $< 8,0$ g/dl) a betegek 69%-ában lépett fel.

Gyermekeknél és serdülőknél a transzplantációt követően átlagosan 3 nappal az abszolút neutrophilszám a betegek 100%-ánál $< 0,5 \times 10^9/l$ volt, s az autológ transzplantációt követően átlag 5, az allogén transzplantációt követően átlag 18,5 nappal normalizálódott (medián neutropeniás időszak 6 illetve 9 nap). Gyermekeknél thrombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$ vagy thrombocytatranszfúziót igénylő mértékű) a betegek 100%-ánál fordult elő. Anaemia (haemoglobin $< 8,0$ g/dl) a betegek 100%-ánál lépett fel.

A 9 kg alatti gyermeknél egyedi terápiás gyógyszer-monitorozás lehet indokolt, különösképpen a nagyon fiatal gyermekek és újszülöttek esetében (lásd 5.2 pont).

A Fanconi-anémiás sejtek túlérzékenyek a keresztkapcsolt hatóanyagokra. Fanconi-anémiában szenvedő, vértképző őssejt-transzplantációt (HPCT = haemopoietic progenitor cell transplantation) előtt álló gyermekeknél korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a buszulfánnak a kondicionáló séma elemeként történő alkalmazásával kapcsolatban. Éppen ezért az ilyen típusú betegeknek a buszulfánt körültekintően kell alkalmazni.

Májkárosodás

Buszulfánnal nem végeztek klinikai vizsgálatokat májkárosodott betegeknek. Mivel a buszulfán főleg a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges, ha a buszulfánt már meglévő májkárosodásban, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében alkalmazzák. Ezen betegek kezelésénél javasolt, hogy a májtotoxicitás korai felfedezése érdekében a transzplantációt követően 28 napig rendszeresen ellenőrizzék a szérum transzamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubin értékeket.

A buszulfán kezelés során súlyos szövődeményként léphet fel a máj vénás elzáródásának betegsége. Ennek fokozott kockázatának lehetnek kitéve a korábban sugárterápiában részesített, illetve a három vagy annál több kemoterápiás cikluson, vagy őssejt-transzplantáción átesett betegek (lásd 4.8 pont).

Különös óvatosság szükséges a buszulfánnal egyidejűleg vagy azt megelőzően (kevesebb, mint 72 óra) történt paracetamol alkalmazáskor, tekintettel a buszulfán esetleges csökkent metabolizmusára (lásd 4.5 pont).

Dokumentált klinikai vizsgálatokban a kezelt betegeknek szív tamponád vagy egyéb specifikus szívtoxicitás nem fordult elő a buszulfán kezeléssel összefüggésben. Ennek ellenére rendszeresen monitorozni kell a buszulfánnal kezelt betegek szív működését (lásd 4.8 pont).

Buszulfán vizsgálatokban egy betegnél lépett föl akut légzési distressz szindróma, majd légzési elégtelenség interstitiális tüdőfibrózissal, mely következtében a beteg meghalt, de világos etiológiát nem sikerült azonosítani. Ezen kívül, a buszulfán olyan pulmonalis mellékhatást okozhat, amely hozzáadódhat más citotoxikus szerek okozta hatásokhoz. Éppen ezért, a korábban mediastinalis vagy pulmonalis besugárzást kapott betegeknek különös figyelmet kell fordítani a tüdőtoxicitásnak erre a lehetőségére (lásd 4.8 pont).

A buszulfán terápia során a veseműködés időszakos ellenőrzését meg kell fontolni (lásd 4.8 pont).

Nagy dózisú buszulfán kezelésnél görcsrohamokról számoltak be. Különös elővigyázatosság szükséges, ha a buszulfán ajánlott dózist olyan betegeknek adják, akiknek kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek. Ezen betegeket megfelelő görcsgátló profilaxisban kell részesíteni. Felnőttekkel és gyermekekkel folytatott vizsgálatokból buszulfánnal oly módon nyertek adatokat, hogy görcsgátló profilaxisként párhuzamosan vagy fenitoint vagy benzodiazepineket alkalmaztak. E görcsgátlószereknek a buszulfán farmakokinetikájára kifejtett hatását egy fázis II vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.5 pont).

Másodlagos rosszindulatú daganat kialakulásának fokozott kockázatát tudatni kell a beteggel. Humán adatok alapján a buszulfánt a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) humán karcinogén szerként tartja nyilván. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) oki összefüggést állapított meg a buszulfán kezelés és rosszindulatú daganat kialakulása között. Buszulfánnal kezelt leukaemiás betegeknek több

különböző sejtrendellenesség alakult ki, melyekből carcinomák fejlődtek. A buszulfánt leukaemiát kiváltó vegyületnek gondolják.

Fertilitás

A buszulfán károsíthatja a termékenységet. Buszulfán kezelésben részesülő férfiaknak a kezelés alatt és az azt követő hat hónapban nem ajánlott gyermek nemzése; inkább ajánlatos a kezelés előtt a sperma kriokonzerválása a buszulfán terápia okozta visszafordíthatatlan meddőség eshetőségére tekintettel. Premenopauzás betegeknél gyakran előfordul a petefészkek szuppressziója és menopauzás tünetekkel kísért amenorrhoea. Egy serdülőknél fiatalabb lány esetében a buszulfán kezelés megakadályozta a pubertást a petefészkek elégtelen működése miatt. Férfibetegeknél beszámoltak impotenciáról, sterilitásról, azoospermiáról, valamint hereatrófiáról. A dimetilacetamid (DMA) oldószer szintén károsíthatja a termékenységet. A DMA hím- és nőnemű rágszálóknál csökkentette a termékenységet (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Nagy dózisú kondicionáló kezelések során, amelyekben a buszulfánt más kondicionáló kezeléssel kombinálva alkalmazták, a vértképző őssejt-transzplantáció (HCT) után thromboticus microangiopathia eseteiről számoltak be, amelyek között halálos esetek is előfordultak

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az intravénás buszulfán és itraconazol vagy metronidazol gyógyszerkölsönhatás megállapítására nem folytattak speciális klinikai vizsgálatot. A közölt, felnőtteknél végzett vizsgálatok szerint nagy dózisú buszulfánt kapó betegeknél az itraconazol alkalmazása csökkentheti a buszulfán clearance-t. Arról szóló publikált esetjelentések is vannak, hogy metronidazol alkalmazása után a buszulfán plazmaszintje megemelkedett. A buszulfánnal és itraconazzal vagy metronidazzal egyidejűleg kezelt betegeket szigorúan monitorozni kell a buszulfán-toxicitás jelei szempontjából. Buszulfán és flukonazol (gombaellenes szer) kombinációja esetén nem figyeltek meg gyógyszerkölsönhatást.

A leközölt, felnőtteknél végzett vizsgálatok szerint a ketobemidon (analgetikum) alkalmazása összefüggésbe hozható a buszulfán magas plazmaszintjeivel. Ezen két vegyület kombinálása esetén különös óvatosság szükséges.

Felnőtteknél a BuCy2 séma alkalmazásakor arról számoltak be, hogy az utolsó orális buszulfán beadás és az első ciklofoszfamid dózis között eltelt időtartam befolyásolhatja a toxicitás kialakulását. Azon betegeknél, akiknél az utolsó orális buszulfán dózis és az első ciklofoszfamid adag között több mint 24 óra telt el, alacsonyabb volt a máj vénás elzáródásának (HVD - Hepatic Venous Occlusive Disease) és egyéb, a sémával összefüggő toxicitás előfordulása.

Nincs közös anyagcsere út a buszulfán és fludarabin között.

Felnőtteknél az FB séma alkalmazása esetén a megjelent tanulmányok nem számoltak be semmilyen kölsönös, az intravénás buszulfán és fludarabin közötti gyógyszerkölsönhatásról.

Gyermekeknél és serdülőknél a BuMe séma alkalmazásakor arról számoltak be, hogy a toxicitás kialakulását befolyásolhatja, ha az utolsó orális buszulfán beadás és az első melfalan dózis között kevesebb, mint 24 óra telik el.

A deferazirox és a buszulfán egyidejű alkalmazása esetén a buszulfán-expozíció növekedését figyelték meg. A kölsönhatás mechanizmusa jelenleg még nem ismert. Ajánlott a buszulfán plazmakoncentrációjának rendszeres monitorozása, amennyiben szükséges, módosítani kell a buszulfán dózist azoknál a betegeknél, akik jelenleg deferazirox kezelésben részesülnek vagy az elmúlt időszakban deferazirox kezelésben estek át.

A paracetamol csökkenti a vér és szövetek glutationszintjét, ezért kombinációban csökkentheti a buszulfán clearance-t (lásd 4.4 pont).

Az intravénás buszulfánnal végzett klinikai vizsgálatokban görcsrohamok megelőzésére a résztvevőknél vagy fenitoint vagy benzodiazepineket adtak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A nagy dózisú orális buszulfánt kapó betegeknél a fenitoin párhuzamos szisztémás alkalmazásakor a glutation-S-transzferáz indukciója miatti buszulfán-clearance fokozódásról számoltak be, ugyanakkor nem mutattak ki gyógyszerkölsönhatást, amikor nagy dózisú buszulfánnal együtt benzodiazepineket, mint pl. diazepamot, klonazepamot vagy lorazepamot alkalmaztak görcsrohamok megelőzésére. Buszulfánnal kapott adatokban nem figyeltek meg a fenitoin indukciós hatására utaló bizonyítékokat. A görcsmegelőző kezelésnek az intravénás buszulfán kezelés farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy fázis II vizsgálatban értékelték. E vizsgálat során 24 felnőtt beteg kapott klonazepamot (0,025-0,03 mg/kg/nap, iv. folyamatos infúzióban) antikonvulzív kezelésként, és a betegek PK-értékeit olyan betegek hasonló paramétereivel hasonlították össze, akik a múltban fenitoint kaptak. Az adatok populációs farmakokinetikai módszerrel végzett elemzése a fenitoin- és a klonazepam-alapú kezelések között nem mutatott különbséget az intravénás buszulfán clearance tekintetében, következésképpen a görcsmegelőzés típusától függetlenül hasonló expozíciós buszulfán plazmaértékeket értek el.

Nem mutattak ki gyógyszerkölsönhatást a buszulfánnak 5HT₃ hányáscsillapítókkal, mint pl. ondanszetronnal vagy graniszetronnal történő kombinált alkalmazásakor.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 6 hónapig azt követően.

Terhesség

A vérképző őssejt-transzplantáció (HPCT) ellenjavallt terhes nőknél; ezért a buszulfán adása terhesség során ellenjavallt. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (embriófötális letalitást és malformációkat) (lásd 5.3 pont).

A buszulfán vagy DMA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Alacsony dózisú orális buszulfánnal kapcsolatban néhány esetben veleszületett rendellenességekről számoltak be, de ez nem szükségszerűen a hatóanyag következménye; a harmadik trimeszterben a gyógyszerexpozíció a méhen belüli növekedés károsodását okozhatja.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a buszulfán vagy a DMA kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A buszulfánnal végzett humán és állatvizsgálatokban tapasztalt esetleges daganatkeltő hatás miatt a buszulfán kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A buszulfán és a DMA csökkentheti a nők és férfiak termékenységét. Ezért a gyermeknemzés a kezelés időtartama alatt és az azt követő 6 hónap során nem javasolt. Továbbá a kezelés előtt ajánlott a spermakonzerválással kapcsolatos tájékozódás, mivel a kezelés lehet, hogy visszafordíthatatlan terméketlenséget okoz (lásd 4.4 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Buszulfán ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva

Felnőtteknél

A mellékhatásokra vonatkozó információk a buszulfánnal végzett két klinikai vizsgálatból (n=103) származnak.

A hematológiai, máj és légzőrendszeri súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és a transzplantáció várható következményeként tartják számon. Ezek közé tartozik a fertőzés, valamint a transzplantátum

és a gazdaszervezet összeférhetetlensége (GVHD - graft versus host disease), amelyek bár nem állnak közvetlen összefüggésben, mégis fő okai a morbiditásnak és mortalitásnak, különösen az allogén HPCT-ben.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

A myeloszuppresszió és immunszuppresszió a kondicionáló kezelési séma kívánatos terápiás hatásai voltak. Ezért minden betegnél kifejezett cytopenia volt tapasztalható: leukopenia 96%, thrombocytopenia 94%, valamint anaemia 88%. Mind az autológ, mind az allogén transzplantációs betegeknél a neutropenia kialakulásáig eltelt átlagos időtartam 4 nap volt. A neutropenia átlagos időtartama 6 nap volt az autológ, illetve 9 nap az allogén transzplantációs betegeknél.

Immunrendszeri betegségek

Az akut transzplantátum, illetve gazdaszervezet összeférhetetlenségi betegség (a-GVHD) előfordulási adatai az OMC-BUS-4 (allogén) (n=61) vizsgálatból származtak. Összesen 11 betegnél (18%) fordult elő a-GVHD. Az I-II. fokú a-GVHD incidenciája 13% (8/61), míg a III-IV. fok incidenciája 5% (3/61) volt. Az akut GVHD-t 3 betegnél tartották súlyosnak. Krónikus GVHD-t (c-GVHD) jelentettek, ha a kimenetel súlyos volt, illetve halálhoz vezetett. Halálozási okként 3 betegnél jelentették.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

A betegek 39%-ánál (40/103) fordult elő egy vagy több fertőzés, melyek 83%-a (33/40) enyhe vagy közepes fokú volt. Pneumonia a betegek 1%-ánál végzetes (1/103), 3%-ában életveszélyes volt. Egyéb súlyosnak minősített fertőzés a betegek 3%-ánál jelentkezett. A betegek 87%-ánál számoltak be lázról, ami 84%-ban enyhe/közepes, 3%-ban súlyos volt. A betegek 47%-a tapasztalt hidegrázást, ebből 46% volt enyhe/közepes, 1% pedig súlyos.

Máj-, epebetegségek

A súlyos mellékhatások 15%-ában májtoxicitás szerepelt. A máj vénás elzáródásának betegsége (HVOD) a kondicionáló kezelés transzplantációt követő ismert lehetséges szövődménye. 103 beteg közül 6-nál (6%) fordult elő HVOD. HVOD az allogén transzplantációs betegek 8,2%-ánál (5/61) (2 betegnél végzetes), az autológ transzplantációs betegek 2,5%-ában (1/42) lépett fel. Emelkedett bilirubin (n=3), valamint emelkedett AST (n=1) értéket is megfigyeltek. A súlyos szérumban hepatotoxicitásos fenti 4 beteg közül kettőnek volt diagnosztizált HVOD-je.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek

A buszulfán vizsgálatokban egy betegnél figyeltek meg intersticiális pulmonáris fibrózist követő légzési elégtelenséggel társuló végzetes kimenetelű akut légzőszervi distressz szindrómát.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatásokra vonatkozó információk a buszulfánnal végzett klinikai vizsgálatból (n=55) származnak. A hematológiai és légzőrendszeri súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és a transzplantáció várható következményeként tartják számon.

Immunrendszeri betegségek

Az akut transzplantátum, illetve gazdaszervezet összeférhetetlenségi betegség (a-GVHD) előfordulási adatai az allogén betegektől (n=28) származtak. Összesen 14 betegnél (50%) fordult elő a-GVHD. Az I-II. fokú a-GVHD incidenciája 46,4% (13/28), míg a III-IV. fok incidenciája 3,6% (1/28) volt. Krónikus GVHD-t csak akkor jelentettek, ha ez volt a halál oka: 1 beteg halt meg 13 hónappal a transzplantációt követően.

Fertőzőbetegségek és parazitaferőzések

Fertőzés (dokumentált vagy nem dokumentált lázas neutropénia) a betegek 89%-ban (49/55) kialakult. Enyhe/közepes lázról a betegek 76%-nál számoltak be.

Máj-, epebetegségek

3. fokú emelkedett transzaminázt a betegek 24%-nál jelentettek.

Vénás elzáródás (VOD) az autológ transzplantációs betegek 15%-ában (4/27), az allogén transzplantációs betegek 7%-ánál (2/28) lépett fel. A vénás elzáródások (VOD) nem voltak sem fatálisak, sem súlyosak, és minden esetben rendeződtek.

Buszulfán fludarabinnal kombinálva (FB)

Felnőtteknél

A buszulfán és fludarabin kombináció (FB) biztonságossági profilját a RIC sémával történt klinikai vizsgálatok publikált adataiban jelentett mellékhatások felülvizsgálatával vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 1574 beteg kapott csökkentett intenzitású kondicionáló (RIC) séma szerint FB-t a vérképző összejt-transzplantáció előtt.

A myeloszuppresszió és immunszuppresszió a kondicionáló kezelési séma elvárt terápiás hatásai voltak, ennek következtében nem tekintették ezeket mellékhatásoknak.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Fertőzéses epizódok előfordulása vagy az opportunist fertőző ágensek reaktiválódása elsősorban a kondicionáló kezelést kapott beteg immunrendszerének állapotát jelzi.

A leggyakoribb fertőző mellékhatások a citomegalovírus (CMV) reaktiváció [szélső értékek: 30,7% - 80,0%], az Epstein-Barr-vírus (EBV) reaktiváció [szélső értékek: 2,3% - 61%], bakteriális fertőzések [szélső értékek: 32,0% - 38,9%] és vírusfertőzések [szélső értékek: 1,3% - 17,2%] voltak.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hányinger és hányás legnagyobb gyakorisága 59,1%, és a stomatitis legnagyobb gyakorisága 11% volt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Felmerült, hogy a transzplantáció után az opportunist fertőzések magasabb előfordulási gyakorisága fludarabint tartalmazó kondicionáló sémák esetén a fludarabin immunszuppresszív hatásával van összefüggésben. A 2 héttel a transzplantáció után jelentkező késői haemorrhagiás cystitis valószínűleg vírusfertőzéssel / reaktivációval hozható összefüggésbe. Haemorrhagiás cystitist, beleértve a vírusfertőzés által kiváltott haemorrhagiás cystitist 16%-18% gyakorisággal jelentettek.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Vénás elzáródást (VOD) jelentettek 3,9% és 15,4% közötti gyakorisággal.

A transzplantációt követő 100. napig a kezeléssel összefüggő mortalitást / nem relapszusos mortalitást (TRM / NRM) szintén a klinikai vizsgálatok publikált adataiban jelentett mellékhatások felülvizsgálatával vizsgálták. Úgy találták, hogy a halálozások a HPCT utáni másodlagos mellékhatásnak tulajdoníthatóak, és nem függenek össze az aktuális malignus hematológiai folyamatok relapszusával/ progressziójával.

A fertőzés / szepszis, GVHD, pulmonalis kórképek és a szervi elégtelenség voltak a leggyakoribb okai a jelentett, kezeléssel összefüggő / nem relapszusos mortalitásoknak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A forgalomba hozatal utáni vizsgálatokból származó mellékhatások a táblázatba „nem ismert” előfordulási gyakorisággal kerültek beírásra.

Buszulfán ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva

Úgy a felnőtteknél, mint a gyermekeknél és serdülőknél a több mint egy elszigetelt esetben jelentett mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel, szervrendszerek és gyakoriság szerint. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Rhinitis Pharyngitis			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Anaemia Pancytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Allergiás reakciók			
Endokrin betegségek és tünetek				Hypogonadismus**
Anyagcsere- és táplálkozási	Anorexia Hyperglycaemia Hypocalcaemia Hypokalaemia Hypomagnesaemia Hypophosphatemia	Hyponatraemia		
Pszichiátriai kórképek	Szorongás Depresszió Álmatlanság	Zavartság	Delírium Idegesség Hallucináció Izgatottság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Szédülés		Görcsroham Encephalopathia Agyvérzés	
Szembetegségek és szemészeti tünetek				Szürkehályog A szaruhártya elvékonyodása Szemlencse betegségek***
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Arrhythmia Pitvarfibrilláció Cardiomegalia Pericardialis folyadékgyülem Pericarditis	Ventricularis extrasisztolék Bradycardia	
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia Hypotonia Thrombosis Vasodilatatio		Arteria femoralis thrombosis Kapillaris szivárgás szindróma	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea Epistaxis Köhögés Csuklás	Hyperventilatio Légzési elégtelenség Alveolaris vérzések Asthma Atelectasia Pleurális folyadékgyülem	Hypoxia	Interstitialis tüdőbetegség**
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis Hasmenés Hasi fájdalom Hányinger Hányás Dyspepsia Ascites Székrekedés Anus discomfort	Haematemesis Ileus Oesophagitis	Gastrointestinalis vérzés	Foghypoplasia**
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatomegalia Sárgaság	Hepaticus venoocclusive kórkép*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütések Pruritus Alopecia	Bőrhámlás Erythema Pigmentációs zavar		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia Hátfájás Arthralgia			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Dysuria Oliguria	Haematuria Középsúlyos veseelégtelenség		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				Korai menopauza Petefészek elégtelenség**

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyengeség Hidegrázás Láz Mellkasi fájdalom Oedema Oedema (generalizált) Fájdalom Fájdalom vagy gyulladás az injekció helyén Nyálkahártyagyulladás			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett transzaminázok Emelkedett bilirubin Emelkedett GGT Emelkedett alkalikus foszfatáz Súlygyarapodás Kóros légzési hangok Emelkedett kreatinin	Emelkedett karbamid-nitrogén Csökkent ejszociós frakció		

* a hepaticus veno-occlusiv kórkép sokkal gyakoribb gyermeknél

** forgalomba hozatal utáni jelentés, iv. buszulfánnal

*** forgalomba hozatal utáni jelentés orális buszulfánnal

Buszulfán fludarabinnal kombinálva (FB)

A következő táblázatban szereplő összes mellékhatás gyakoriságának meghatározása az olyan publikált klinikai vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb előfordulási gyakoriságuk alapján történt, ahol RIC sémát alkalmaztak, és a beteget egyértelműen azonosíthatóan FB-vel kezelték, bármi is volt a buszulfán adagolási rendje és a végpontok. Azokat a mellékhatásokat, amelyek egy egyedi esetben gyakrabban fordultak elő, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert*
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Vírusfertőzés CMV reaktiválódás EBV reaktiválódás Bakteriális fertőzés	Invazív gombás fertőzés Tüdőfertőzés	Agytályog Cellulitis Sepsis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Lázás neutropenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoalbuminaemia Electrolit zavar Hyperglykaemia		Anorexia
Pszichiátriai kórképek			Izgatottság Zavart állapot Hallucináció

Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás Idegrendszeri betegségek [máshol nem besorolt]	Agyvérzés Encephalopathia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Pitvarfibrilláció
Érbetegségek és tünetek		Hypertensio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdővérzés	Légzési elégtelenség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás Hasmenés Stomatitis		Gastrointestinalis vérzés Fog-hypoplasia*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepaticus veno-occlusiv kórkép		Icterus Májbetegségek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütések	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haemorrhagiás cystitis**	Vesebetegség	Oliguria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nyálkahártyagyulladás		Gyengeség Oedema Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett transzaminázok Emelkedett bilirubinszint Emelkedett alkalikus foszfatáz	Emelkedett kreatinin	A vér emelkedett laktát-dehidrogenáz szintje A vér emelkedett húgysavszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett GGT Súlygyarapodás

* forgalomba hozatal utáni jelentés

** beleértve a vírusfertőzés által okozott haemorrhagiás cystitis-t

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legfőbb toxikus hatás a kifejezett myeloablatio és pancytopenia, de a központi idegrendszer, a máj, a tüdő, valamint a gastrointestinalis traktus is érintett lehet.

A buszulfánnak nincs más ismert antidotuma, mint a vérképző őssejt-transzplantáció.

Haematopoietikus őssejt-transzplantáció hiányában a buszulfán ajánlott adagja buszulfán túlادagolást jelent. A hematológiai státusz szoros figyelemmel követése szükséges, és ha orvosilag indokolt, szigorú szupportív terápia bevezetése szükséges.

Két beszámoló szerint a buszulfán dializálható, így a dialízis túladagolás esetén megfontolandó. Mivel a buszulfán a glutation konjugációval metabolizálódik, glutation alkalmazását mérlegelni lehet.

Tekintetbe kell venni, hogy buszulfán túladagolás a dimetilacetamid (DMA) expozíciót is növeli. Humán vizsgálatokban a főbb toxikus hatások a hepatotoxicitás és a központi idegrendszeri hatások voltak. A központi idegrendszeri elváltozások megelőzik az összes egyéb súlyosabb mellékhatást. A DMA túladagolásnak nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén az ellátás az általános támogató kezeléssel áll.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, alkilező szerek, alkil-szulfonátok, ATC kód: L01AB01

Hatásmechanizmus

A buszulfán hatásos citotoxikus és kétfunkciós alkilezőszer. Vizes közegben a metánszulfonát csoportok felszabadulása karbónium-ionokat eredményez, melyek alkilálják a DNS-t, amit a citotoxikus hatás fontos biológiai mechanizmusaként értékelnek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Buszulfán ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva

Felnőtteknél

A buszulfán – ciklofoszfamid kombináció biztonságosságát és hatásosságát a BuCy2 sémában hagyományos allogén és/vagy autológ HPCT előtt két klinikai vizsgálat alapján dokumentálták (OMC-BUS-4 és OMC-BUS-3).

Két prospektív, egykarú, nyílt, nem-kontrollált fázis II vizsgálatot végeztek haematológiai betegségben szenvedő betegeknél, akik többsége előrehaladott stádiumban volt.

A betegségek között szerepelt akut leukaemia első remisszió után, első vagy további relapszusa, magas rizikójú első remisszió, vagy az indukció sikertelensége; krónikus myeloid leukémia krónikus vagy előrehaladott fázisa; elsődleges refrakter vagy rezisztens relabált Hodgkin-kór vagy non-Hodgkin lymphoma és myelodysplasiás szindróma.

A betegek 0,8 mg/kg buszulfánt kaptak infúzióban 6 óránként, összesen 16 dózisban, majd naponta egyszer, 2 napon át 60 mg/kg ciklofoszfamidot (BuCy2 séma).

A primer hatékonysági paraméterek ezen vizsgálatokban a myeloabláció, a transzplantátum megtapadása, a kiújulás és a túlélés voltak.

Mindkét vizsgálatban az összes beteg 16/16 buszulfán dózis-sémájú kezelésben részesült. Buszulfán okozta mellékhatások miatt egyetlen beteg kezelését sem kellett megszakítani.

Minden betegnél kifejezett myelosuppressio lépett fel. A $0,5 \times 10^9/l$ -t meghaladó abszolút neutrofilszám (ANC) eléréséig allogén transzplantált betegeknél (OMC-BUS-4) 13 nap (9-29 nap szélső értékekkel), autológ transzplantált betegeknél (OMC-BUS-3) 10 nap (8-19 nap szélső értékekkel) telt el. A beültetés valamennyi értékelhető betegnél sikeresen megtörtént. Sem primer, sem szekunder kilökődés nem fordult elő. Az összhalálozás és a relapszus nélküli halálozás a transzplantációt követő 100 nap után az allotranszplantált betegeknél 13% (8/61), ill. 10% (6/61) volt. Ugyanezen idő alatt az autotranszplantált betegeknél nem fordult elő halálozás.

Gyermekek és serdülők

A buszulfán biztonságosságát és hatásosságát a ciklofoszfamiddal a BuCy4 sémában vagy a melfalánnal a BuMel sémában hagyományos allogén és/vagy autológ HPCT előtt az F60002 IN 101 G0 klinikai vizsgálat alapján dokumentálták.

A betegek a 4.2. pontban leírtak szerint kapták a gyógyszert. Minden betegnél kifejezett myelosuppressio lépett fel. A $0,5 \times 10^9/l$ -t meghaladó abszolút neutrofilszám (ANC) eléréséig allogén transzplantált betegeknél 21 nap (12-47 nap szélső értékekkel), autolog transzplantált betegeknél 11 nap (10-15 nap szélső értékekkel) telt el. A beültetés valamennyi gyermek esetében megtörtént. Sem primer, sem szekunder kilökődés nem fordult elő. Az allogén betegek 93%-a teljes rendeződést mutatott. A transzplantáció utáni első 100 napban és egy évben nem fordult elő a kezelési sémával kapcsolatos haláleset.

Buszulfán fludarabinnal kombinálva (FB)

Felnőtteknél

A buszulfán és fludarabine (FB) kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát az allogén HPCT előtt 7 publikált vizsgálatban résztvevő, 731, myeloid és lymphoid rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő beteg bevonásával dokumentálták, akik napi egy intravénás buszulfán infúziót kaptak a napi négy dózis helyett.

A betegek kondicionáló kezelést kaptak, amelyben a fludarabin adását azonnal napi egyszeri dózisban 3,2 mg/kg buszulfán követte, 2 vagy 3 egymást követő napon át. A buszulfán teljes dózisa betegenként 6,4 mg/kg és 9,6 mg/kg közé esett.

Az FB kombináció megfelelő myeloablációt tett lehetővé a kondicionáló séma intenzitásának a módosításával, a buszulfán infúzió kezelési napok számának változtatásával. A vizsgálatok többségében a betegek 80-100%-ánál gyors és teljes megtapadásról számoltak be. A legtöbb publikáció teljes donor kiméra állapot kialakulásáról számolt be a 30. nap után a betegek 90-100%-ánál. A hosszú távú kimenetel megerősítette, hogy a hatásosság váratlan hatások nélkül is fennmaradt.

Elérhetővé váltak egy nemrég befejezett prospektív multicentrikus, fázis 2 vizsgálat adatai, amelyet 80, 18-65 éves, olyan különféle hematológiai rosszindulatú daganatos betegséggel diagnosztizált beteg bevonásával végeztek, akik allogén vérképzősejt-transzplantáción (allo-HCT) mentek keresztül, FB (3 nap buszulfán) csökkentett intenzitású kondicionáló sémát alkalmazva. Ebben a vizsgálatban egy kivétellel az összes betegnél létrejött a megtapadás, 15 napos medián értékkel (szélső értékek: 10-23 nap) az allo-HCT után. A neutrofilejtek számának rendeződésének kumulatív incidenciája a 28. napon 98,8% volt (95% CI, 85,7-99,9%). A thrombocyta megtapadás az allo-HCT után 9 napos medián értékkel (szélső értékek 1-16) történt.

A 2 éves teljes túlélés (OS) aránya 61,9% (95% CI, 51,1-72,7%) volt. A 2 év alatt az NRM összesített előfordulása 11,3% volt (95% CI, 5,5-19,3%), és az allo-HCT-ből történő relapszus vagy progresszió 43,8% volt (95% CI, 31,1-55,7%). A 2 év alatt a betegségmentes túlélés (DFS) Kaplan-Meier-féle becslése 49,9% volt (95% CI, 32,6-72,7%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Vizsgálták a buszulfán farmakokinetikai tulajdonságait. A biotranszformációra és eliminációra vonatkozó adatok orális buszulfán kezelésből származnak.

Farmakokinetika felnőttekben

Felszívódás

Az intravénás buszulfán farmakokinetikáját 124 értékelhető betegben tanulmányozták, összesen 4 napon keresztül adott 16 dózis 2 órás intravénás infúziót követően. A buszulfán intravénás infúzió után a dózis azonnali és teljes biohasznosulása volt megállapítható. Az orálisan 1 mg/kg ill. intravénásan 0,8 mg/kg buszulfánnal kezelt felnőtt betegek vérszintjei hasonlóak voltak. 102 beteg végzett populációs farmakokinetikai elemzés során a buszulfán-expozíció alacsony variabilitását észlelték a betegek között (CV = 21%) és az egyes betegek esetén (CV = 12%).

Eloszlás

A végső V_z eloszlási térfogat 0,62-0,85 l/kg volt.

A gerincvelői folyadékban mért buszulfán koncentrációk hasonlóak voltak a plazmában mért értékekhez, bár ezen koncentrációk valószínűleg elégtelenek daganatellenes hatás kifejtéséhez.

A plazmafehérjékhez való reverzibilis kötődés kb. 7% volt, míg irreverzibilis kötődés, elsősorban az albuminhoz, 32% körül mozgott.

Biotranszformáció

A buszulfán főleg a glutation- (spontán és glutation-S-transzferáz által közvetített) konjugáción keresztül metabolizálódik. Ezután a glutation konjugátum oxidáció révén a májban tovább metabolizálódik. A metabolitok egyike sem járul hozzá szignifikánsan a hatékonysághoz vagy a toxicitáshoz.

Elimináció

A plazmában a teljes clearance 2,25-2,74 ml/perc/kg. A terminális felezési idő 2,8-3,9 óra. A beadott dózis kb. 30%-a ürül 48 órán át a vizelettel, melyből 1% változatlan formában. A széklettel történő ürülés elhanyagolható. Az inkomplett kiürülést az irreverzibilis fehérjekötődés magyarázhatja. Nem zárható ki a hosszan tartó metabolitok együtthatása.

Linearitás

A buszulfán-expozíció dózisarányos növekedését figyelték meg az 1 mg/kg intravénás buszulfán adagok alkalmazásáig.

Összehasonlítva a napi négykezeléses sémával, a napi egyszeri adagolási sémát a magasabb csúcskoncentráció, az egymást követő beadások között a hatóanyag-akkumuláció hiánya és egy kimosódási időszak (keringő buszulfán koncentráció nélkül) jellemzi. A szakirodalom felülvizsgálata lehetővé teszi a farmakokinetikai adatok összehasonlítását, akár ugyanazon vizsgálaton belül, akár a vizsgálatok között, és változatlan, a dózistól független farmakokinetikai paramétereket mutatott ki, az adagolástól vagy az adagolás ütemezésétől függetlenül. Úgy tűnik, hogy az ajánlott intravénás buszulfán dózis akár egyszeri infúzióban (3,2 mg/kg), akár 4 megosztott infúzióban (0,8 mg/kg) alkalmazták, egyenértékű napi plazmaexpozíciót mutatott, hasonló betegek közötti és adott betegen belüli variabilitással. Ennek eredményeként, az intravénás buszulfán AUC kontroll a terápiás ablakon belül nem módosult, és a két kezelési séma között hasonló célzott hatékonyságot illusztráltak.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A buszulfánnal kapcsolatos szakirodalom szerint a terápiás AUC ablak 900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$ alkalmazásként (egyenértékű napi 3600 és 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$ expozícióval).. Intravénás, naponta négyszer 80 mg/kg buszulfánnal végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 90%-ában az AUC-k a felső AUC határ alatt voltak (1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$), és legalább 80%-ban voltak a célzott terápiás ablakon belül (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$).

Hasonló eredményt értek el napi 3600 és 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$ expozícióval naponta egyszeri intravénás 3,2 mg/kg buszulfán alkalmazásával.

Különleges populációk

Máj- vagy vesekárosodás

Veseműködési zavaroknak az intravénás buszulfán diszpozícióra kifejtett hatását nem vizsgálták. Májfunkciós zavaroknak az intravénás buszulfán diszpozícióra gyakorolt hatását szintén nem vizsgálták. A májkárosodás kockázata ebben a betegcsoportban azonban emelkedhet. Hatvan évesnél idősebb betegek intravénás buszulfán kezeléséből nyert adatok alapján nem volt bizonyítható a buszulfán-clearance életkori összefüggése.

Gyermekek és serdülők

A <6 hónaptól legfeljebb 17 éves gyermekek és serdülők esetében a clearance folyamatos szórása 2,52-3,97 ml/perc/kg volt. A terminális felezési idő 2,24-tól 2,5 óráig terjedt. Az expozíciós plazmaértékek eltérései a betegek között, illetve ugyanannak a betegnek az esetében 20%-nál, illetve 10%-nál kisebbek voltak. Egy, a testsúly (3,5-62,5 kg), valamint biológiai és betegségre vonatkozó jellemzők (malignus vagy nem malignus) alapján kellőképpen megosztott, így a HPCT-n áteső gyermekek és serdülők nagymértékű heterogenitását képviselő, 205 gyermekből álló mintán populációs farmakokinetikai

analízist végeztek. A vizsgálat azt igazolta, hogy gyermekeknél és serdülőknél a buszulfán farmakokinetikai variabilitásáért elsősorban a testsúly felelős, a testfelszín és az életkor előtt. A 4.2 pontban részletezett, gyermekeknek ajánlott adagolással a ≥ 9 kg testtömegű gyermekek 70-90%-ánál érhető el a terápiás ablak (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$). A 9 kg alatti gyermekeknél azonban nagyobb variabilitást tapasztaltak, és a gyermekek 60%-ánál volt elérhető a terápiás ablak (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$). A 9 kg alatti gyermekeknél a terápiás ablakot nem elérő 40% esetében az AUC egyenlő arányban oszlott meg a határértékek alatt, illetve felett, tehát 20% volt 900 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$ alatt és 20% 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{perc}$ felett, 1 mg/kg dózist követően. Ebben a tekintetben a 9 kg alatti gyermekeknél, főleg a nagyon fiatal gyermekek vagy újszülöttek esetén a buszulfán plazmakoncentrációjának a dózismódosítás érdekében történő monitorozása (terápiás gyógyszer-monitorozás) javíthatja a buszulfán célzott hatékonyságát.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

A II. fázisban a minden betegnél sikeres engraftment (donorsejtek megtapadása) arra utal, hogy a megcélzott AUC-k megfelelőek voltak. A VOD előfordulása nem kötődött a túlzott expozícióhoz. A stomatitis és az AUC-k között autológ betegekben, és a bilirubinszint emelkedése és az AUC-k között FK/FD összefüggés volt megfigyelhető autológ és allogén betegkezelés során.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A buszulfán mutagén és klasztogén hatású. A buszulfán mutagénnek bizonyult *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* és árpa esetén.

A buszulfán kromoszóma-elváltozásokat idézett elő *in vitro* (rágcsáló- és humán sejtekben) és *in vivo* (rágcsálókban és emberben). Orálisan buszulfánt kapott betegek sejtjeiben különféle kromoszóma-elváltozásokat figyeltek meg.

A buszulfán a vegyületek olyan osztályába tartozik, melyek hatásmechanizmusuk alapján potenciális karcinogének. Humán vizsgálatok alapján a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) a buszulfánt a humán karcinogének közé sorolta. A WHO arra a következtetésre jutott, hogy oki összefüggés létezik a buszulfán-expozíció és a rák között. Állatkísérleti adatok alátámasztják a buszulfán karcinogén potenciálját. Egereknek beadott intravénás buszulfán szignifikánsan növelte a thymus- és a petefészekrák előfordulási gyakoriságát.

A buszulfán teratogén hatású patkányokban, egerekben és nyulaknál. A malformációk és rendellenességek között szerepelnek a csontváz-izomrendszer nagyfokú elváltozásai, a testsúly és a testméret megnövekedése. Vemhes patkányoknál a buszulfán sterilitást eredményezett mind a hím-, mind a nőstény ivadékokban, a herékben és a petefészkekben hiányzó csírasejtek miatt. A buszulfán rágcsálókban sterilitást okozott. A buszulfán elpusztította a nőstény patkányok oocytáit, és a hím patkányokban és hörcsögökben sterilitást idézett elő.

A dimetilacetamid (DMA) ismételt dózisa májtoxicitás jeleit mutatták, elsőként a klinikai enzimek szérumszintjei emelkedtek, amit a hepatociták kórszöveti elváltozásai követtek. Magasabb dózisos májnekrózist és májkárosodást válthatnak ki egyes magas gyógyszerexpozíciókat követően.

A DMA patkányokban teratogén hatású. A DMA 400 mg/kg/nap dózisait az organogenezis során alkalmazva jelentős fejlődési rendellenességek jelentkeztek. Ezek között szerepeltek a szív és/vagy nagyerek súlyos elváltozásai: közös truncus arteriosus ductus arteriosus nélkül, a tüdőtorzs és tüdőartériák szűkülete, a szív intraventriculáris defektusai. Egyéb gyakori elváltozás volt a szájpadhasadék, anasarca, valamint a csigolyák és bordák elváltozásai. A DMA csökkenti a hím és nőstény emlősök termékenységét. A gesztáció 4. napján egyszeri s.c. adott 2,2 g/kg dózis a vizsgált hörcsögök 100%-ában terminálta a terhességet. Patkányokban a DMA 450 mg/kg napi dózisa 9 nap után inaktív spermatogenezist okozott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dimetilacetamid
Makrogol 400

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Inkompatibilitás miatt a buszulfán beadásához nem szabad polikarbonátot tartalmazó infúziós szerelékét használni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg:

2 év

Hígított oldat:

Kémiai és fizikai stabilitási adatok alapján 5%-os glükóz infúziós oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal történt hígítás után, felhasználásra kész állapotban:

- 8 óra (beleértve az infúziós időt), ha $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ -on van tárolva.
- 12 óra (beleértve az infúziós időt), ha 2°C - 8°C -on van tárolva, majd három órán át $20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ -on tartva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználást megelőző tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és az normális esetben nem haladhatja meg a fent említett feltételeket, amikor a hígítás ellenőrzött és validált körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A hígított oldat nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó, színtelen injekciós üvegben (I. típus), teflon bevonatú gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal. Minden egyes injekciós üveg műanyag zsugorfóliával van beborítva.

Kiszerelés

1 csomagolási egység 8 db injekciós üveget tartalmaz (8 db, egyenként dobozba csomagolt injekciós üveget).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Busulfan Fresenius Kabi elkészítése

A daganatellenes gyógyszerek helyes kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó szabályokat kell betartani.

Az előkészítés és felhasználás minden lépésénél szigorúan követni kell az aszeptikus eljárásokat, lehetőleg vertikális laminárboxot használva.

A többi citotoxikus vegyülethez hasonlóan, óvatossággal kell elkészíteni és kezelni a buszulfán oldatot:

- Kesztyű és védőruházat használata javasolt
- Ha a koncentrátum vagy a hígított buszulfán oldat a bőrhöz vagy a nyálkahártyához ér, vízzel azonnal alaposan le kell mosni

A hígítandó Busulfan Fresenius Kabi és a hígító oldat mennyiségének kiszámítása

Alkalmazás előtt a Busulfan Fresenius Kabit vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal, vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal fel kell hígítani.

A hígító oldat mennyisége a Busulfan Fresenius Kabi térfogatának 10-szerese kell, hogy legyen, ezáltal biztosítva, hogy a buszulfán végső koncentrációja kb. 0,5 mg/ml maradjon. Például:

A Busulfan Fresenius Kabi és a használandó hígító oldat mennyiségét Y kg testtömegű beteg esetében az alábbiak szerint számítjuk ki:

- a Busulfan Fresenius Kabi mennyisége:

$$\frac{Y(\text{ttkg}) \times D(\text{mg}/\text{ttkg})}{6(\text{mg}/\text{ml})} = \text{„A” ml hígítandó Busulfan Fresenius Kabi}$$

Y: a beteg testtömege kg-ban (ttkg)

D: a buszulfán dózisa (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját).

- A hígító oldat mennyisége:

$$(\text{„A” ml Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = \text{„B” ml hígító oldat}$$

A végső infúziós oldat elkészítéséhez adjunk „A” ml Busulfan Fresenius Kabit „B” ml hígító oldathoz (9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldat, vagy 5%-os glükóz infúziós oldat).

Az infúziós oldat elkészítése

- A Busulfan Fresenius Kabi hígítását egészségügyi szakdolgozónak, steril körülmények között kell elvégeznie. Túvel ellátott, nem-polikarbonát fecskendővel használva.
 - a kiszámított Busulfan Fresenius Kabi mennyiséget ki kell szívni az injekciós üvegből,
 - a fecskendő tartalmát bele kell adagolni a kiválasztott hígító oldat kiszámolt mennyiségét már tartalmazó infúziós zsákba (vagy fecskendőbe). Mindig a Busulfan Fresenius Kabit kell a hígító oldathoz adni, és nem fordítva. Tilos a Busulfan Fresenius Kabit infúziós zsákba tenni, ha az nem tartalmazza a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldatot, vagy az 5%-os glükóz infúziós oldatot.
- Többször felfordítva, alaposan össze kell keverni a fentiek szerint elkészített infúziós oldatot.

Felhígítás után 1 ml infúziós oldat 0,5 mg buszulfánt tartalmaz.

A hígított Busulfan Fresenius Kabi tiszta, színtelen oldat.

Felhasználási útmutató

Minden egyes infúzió előtt és után öblítse ki az infúziós szerelékét kb. 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal, vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal.

Tilos a gyógyszermaradékot a gyógyszerbeadó csőbe belemosni, mivel a buszulfánt gyors infúzióban nem vizsgálták, ezért az ilyen alkalmazása nem javasolt.

Az előírt buszulfán dózis teljes mennyiségét a kondicionáló sémától függően 2 vagy 3 óra alatt be kell adni.

Kis mennyiség automata fecskendő alkalmazva 2 óra alatt adható be. Kis (0,3-0,6 ml) töltőtérfogattal rendelkező infúziós szerelékkel kell használni, amit az aktuális buszulfán infúzió kezelés elkezdését megelőzően fel kell tölteni gyógyszerkészítménnyel, majd átmosni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal.

Más intravénás oldattal együtt tilos a buszulfánt beadni.

A buszulfán beadásához tilos polikarbonátot tartalmazó infúziós szerelékkel használni.

Csak tiszta, részecskementes oldatot szabad felhasználni.

A buszulfán kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/951/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ KARTONDOBOZ: 8 DB INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
buszulfán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg buszulfán 1 ml koncentrátumban. Hígítás után 0,5 mg buszulfán/ml oldatot kapunk.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dimetilacetamid és Makrogol 400

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

8 db 10 ml-es injekciós üveg

60 mg buszulfán injekciós üvegenként

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Cytotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/951/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
buszulfán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg buszulfán 1 ml koncentrátumban. Hígítás után 0,5 mg buszulfán/ml oldatot kapunk.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dimetilacetamid és Makrogol 400

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 10 ml-es injekciós üveg.

60 mg buszulfán injekciós üvegenként

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Cytotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/951/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml steril koncentrátum
buszulfán
iv. hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz buszulfán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Busulfan Fresenius Kabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Busulfan Fresenius Kabi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Busulfan Fresenius Kabit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Busulfan Fresenius Kabit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Busulfan Fresenius Kabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ennek a gyógyszernek a hatóanyaga a buszulfán, mely az alkiláló-szereknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A Busulfan Fresenius Kabi a tanszplasztáció előtt elpusztítja az eredeti csontvelőt.

A BusulfanFresenius Kabit felnőtteknél, újszülötteknél, gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák **transzplasztációt megelőző kezelésként.**

Felnőtteknél a Busulfan Fresenius Kabit ciklofoszfamiddal vagy fludarabinnal kombinálva alkalmazzák.

Újszülöttek, gyermekek és serdülők esetében ezt a gyógyszert ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva alkalmazzák.

Ön ezt a gyógyszert csontvelő vagy vérképző őssejt átültetés előtt kapja.

2. Tudnivalók a Busulfan Fresenius Kabi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Busulfan Fresenius Kabit:

- ha allergiás a buszulfánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Busulfan Fresenius Kabi hatékony sejtpusztító gyógyszer, mely a vérsejtek jelentős mértékű csökkenését eredményezi. Az ajánlott adagolását betartva ez a kezelés célja. Emiatt a beteg szoros ellenőrzése szükséges.

Előfordulhat, hogy a Busulfan Fresenius Kabi alkalmazása növeli egy jövőbeni másik rosszindulatú daganat kialakulásának kockázatát.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha máj-, vese-, szív- vagy tüdőbetegségben szenved,
- ha kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek,
- ha jelenleg egyéb gyógyszereket szed.

Ha a készítményt nagy dózisban alkalmazzák más gyógyszerekkel kombinálva, akkor a vérképző őssejt-transzplantáció (HCT) után a kis erekben vérrögképződés fordulhat elő.

Egyéb gyógyszerek és a Busulfan Fresenius Kabi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. A Busulfan Fresenius Kabi más gyógyszerekkel kölcsönhatásba léphet.

Különös óvatosság szükséges itraconazol és metronidazol (bizonyos fertőzések elleni gyógyszer), ketobemidon (fájdalomcsillapító) vagy deferazirox (a szervezetben felhalmozódott vas eltávolítására szolgáló gyógyszer) egyidejű alkalmazása esetén, mert ezek a készítmények fokozhatják a mellékhatásokat.

Elővigyázatosságra van szükség, ha a Busulfan Fresenius Kabival egyidejűleg vagy az azt megelőző 72 órában paracetamol alkalmazására kerül sor.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Busulfan Fresenius Kabi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Busulfan Fresenius Kabi kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónap során tilos teherbe esni.

Szoptató nők esetén a szoptatást a Busulfan Fresenius Kabi kezelés megkezdése előtt fel kell függeszteni.

Párkapcsolatban megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodni, akár a nő, akár a férfi részről Busulfan Fresenius Kabi kezelésben.

Előfordulhat, hogy a Busulfan Fresenius Kabi kezelés után már nem tud teherbe esni (meddő lesz). Ha mindenképpen gyermeket szeretne, ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával a kezelés előtt. A Busulfan Fresenius Kabi klimaxos tüneteket is okozhat, illetve a serdülőkor előtt álló lányoknál megakadályozhatja a pubertás kialakulását.

A Busulfan Fresenius Kabi kezelés alatt álló férfiaknak tanácsos a kezelés alatt, illetve azt követően 6 hónapon át tartózkodni a gyermeknemzéstől.

3. Hogyan kell alkalmazni a Busulfan Fresenius Kabit?

Adagolás és alkalmazás:

A busulfán adagját testtömegkilogrammmra számítják.

Felnőtteknél:

Busulfan Fresenius Kabi ciklofoszfamiddal kombinálva

- A busulfán ajánlott adagja 0,8 mg/kg
- Egy-egy infúzió időtartama 2 óra
- A busulfánt a transzplantációt megelőzően, 4 egymást követő napon, 6 óránként alkalmazzák.

Busulfan Fresenius Kabi fludarainnal kombinálva

- A busulfán ajánlott adagja 3,2 mg/kg
- Egy-egy infúzió időtartama 3 óra
- A busulfánt a transzplantációt megelőzően, 2 vagy 3, egymást követő napon naponta egyszer alkalmazzák.

Újszülötteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0 és 17 év között):

A Busulfan Fresenius Kabi javasolt dózisát ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva testtömegkilogramorra számítják és 0,8 és 1,2 mg/kg között változik.

A Busulfan Fresenius Kabi megelőző gyógyszerelés:

A Busulfan Fresenius Kabi alkalmazása előtt az alábbi gyógyszereket fogja Ön kapni

- görcsgátlókat (fenitoint vagy benzodiazepineket) görcsrohamok megelőzésére
- hányáscsillapítókat hányás megelőzésére.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Busulfan Fresenius Kabi is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások:

A busulfán kezelés, illetve a transzplantációs eljárás legsúlyosabb mellékhatásai között szerepelhet a keringő vörösvérsejtek számának csökkenése (a készítmény kívánt hatása, hogy a szervezetet felkészítse a transzplantációra); fertőzés; májműködési zavarok beleértve a máj vénáinak elzáródását; az átültetett szerv és a gazdaszervezet összeférhetetlensége (ha a transzplantátum megtámadja a szervezetet), valamint tüdőszövődmények. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyike előfordul Önnél. Kezelőorvosa rendszeresen vizsgálni fogja az Ön vérképét és májenzimjeit ezen események felderítése és kezelése érdekében.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Vér: keringővérsejtek (vörös és fehér) és a vérlemezkék számának csökkenése. **Fertőzések.**

Idegrendszer: álmatlanság, szorongás, szédülés, depresszió. **Táplálkozás:** étvágytalanság, a vér magnézium-, kalcium-, kálium-, foszfát- albuminszintjének csökkenése és a vércukorszint emelkedése. **Szív:** pulzusszám emelkedése, vérnyomás emelkedése vagy csökkenése, értágulat (a vérerek átmérőjének megnagyobbodása), valamint vérrögök. **Légzőszervek:** légszomj, orrfolyás (rinitisz), torokfájás, köhögés, csuklás, orrvérzés, rendellenes légzészhangok. **Gyomor-bélrendszer:** hányinger, szájnálkahártya-gyulladás, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, gyomorégés, végbél körüli kellemetlen érzések, hasi folyadékgyülem. **Máj:** májnagyobbodás, sárgaság, egy májvéna elzáródása. **Bőr:** kiütés, viszketés, hajhullás. **Izom és csont:** hát-, izom- és ízületi fájdalom. **Vese:** fokozott kreatinin-ürítés, vizeleti panaszok, csökkent vizeletmennyiség és véres vizelet. **Általános:** láz, fejfájás, gyengeség, borzongás, fájdalom, allergiás reakció, ödéma, fájdalom vagy gyulladás az injekció szűrőhelyén, mellkasi fájdalom, nyálkahártya-gyulladás. **Laborvizsgálatok:** emelkedett májenzimek és testsúlygyarapodás

Gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érinthet)

Idegrendszer: zavarodottság, idegrendszeri betegségek. **Táplálkozás:** a vér alacsony nátriumszintje. **Szív:** a szívritmus változásai, ill. rendellenességei, a szívburok folyadékgyüleme vagy gyulladása, csökkent szívteljesítmény. **Légzőszervek:** fokozott légzésritmus, légzési elégtelenség, alveolaris bevérzések, asztma, a kisebb tüdőrészek összeesése, mellüregi folyadékgyülem. **Gyomor-bélrendszer:** nyelőcső nyálkahártyájának gyulladása, bélhűdés, vérhányás. **Bőr:** bőrszín zavar, bőrpír, bőrhámlás. **Vese:** megnövekedett mennyiségű nitrogénvegyületek a vérben, közepes fokú veseelégtelenség, vesebetegség.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érinthet)

Idegrendszer: delírium, idegesség, hallucináció, izgatottság, rendellenes agyműködés, agyvérzés, görcsroham. **Szív:** vérrögképződés a combi verőérben, extra szívverés, csökkent pulzusszám, diffúz folyadékszívárgás a kapillárisokból (hajszálerek). **Légzőszervek:** csökkent véroxigén-szint. **Gyomor-bélrendszer:** gyomor- és/vagy bélvérzés.

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Nemi mirigyek működészavara
Szemlencse betegségek, beleértve a szemlencse elhomályosodását (szürkehályog) és a homályos látást is (a szaruhártya elvékonyodása).
Klimaxos tünetek és női meddőség.
Agytályog, bőrgyulladás, a szervezet egészére terjedő fertőzés.
Májbetegségek.
A vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje.
A vér emelkedett húgysav- és karbamidszintje.
A fogak nem megfelelő kifejlődése

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Busulfan Fresenius Kabi tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:, ill. Felh. :) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Bontatlan injekciós üveg:
Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Hígított oldat:

5%-os injekciós glükóz oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) injekciós nátrium-klorid oldattal készített hígítások kémiai és fizikai stabilitása a vizsgálatok szerint a hígítás után 8 órán át fennmaradt (az infúzió idejét is beleértve), ha az oldatot 20°C ± 5°C hőmérsékleten tárolták, illetve a hígítás után 12 órán át fennmaradt, ha 3 órás (az infúzió idejét is beleértve), 20°C ± 5°C hőmérsékleten való tárolás után a továbbiakban 2°C-8°C hőmérsékleten tárolták.
Nem fagyasztható!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Busulfan Fresenius Kabi

- A készítmény hatóanyaga a buszulfán. 1 ml koncentrátum 6 mg buszulfánt tartalmaz (injekciós üvegenként 60 mg-ot). Feloldást követően egy milliliter oldat körülbelül 0,5 mg buszulfánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dimetilacetamid és makrogol 400

Milyen a Busulfan Fresenius Kabi külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Busulfan Fresenius Kabi infúziós oldat készítésére szolgáló koncentrátum. Hígítás után a Busulfan Fresenius Kabi színtelen, tiszta, viszkózus oldatként jelenik meg.

A Busulfan Fresenius Kabi 60 mg buszulfánt tartalmazó színtelen, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba. Minden egyes injekciós üveg műanyag zsugorfóliával van beborítva.

10 ml koncentrátum injekciós üvegenként.

Kiszereelés

1 csomagolási egység 8 db injekciós üveget tartalmaz (8 db, egyenként dobozba csomagolt injekciós üveget).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Németország

Gyártó

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

FELHASZNÁLÁSI ÚTMUTATÓ

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Buszulfán

A Busulfan Fresenius Kabi elkészítése és alkalmazása előtt olvassa el az alábbi útmutatót.

1. CSOMAGOLÁS

A Busulfan Fresenius Kabi átlátszó, színtelen, viszkózus oldat, 10 ml-es átlátszó, színtelen injekciós üvegben (I. típus) kerül forgalomba.
Alkalmazás előtt hígítani kell.

2. A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉRE ÉS FELHASZNÁLÁSÁRA VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

A daganatellenes gyógyszerek helyes kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó szabályokat kell betartani.

Az előkészítés és felhasználás minden lépésénél szigorúan követni kell az aseptikus eljárásokat, lehetőleg vertikális laminárboxot használva.

A többi citotoxikus vegyülethez hasonlóan, óvatossággal kell elkészíteni és kezelni a buszulfán oldatot:

- Kesztyű és védőruházat használata javasolt
- Ha a buszulfán vagy a hígított buszulfán oldat a bőrhöz vagy a nyálkahártyához ér, vízzel azonnal alaposan le kell mosni

A hígítandó Busulfan Fresenius Kabi és a hígító oldat mennyiségének kiszámítása

Alkalmazás előtt a Busulfan Fresenius Kabit vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal, vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal fel kell hígítani.

A hígító oldat mennyisége a Busulfan Fresenius Kabi térfogatának 10-szerese kell, hogy legyen, ezáltal biztosítva, hogy a buszulfán végső koncentrációja kb. 0,5 mg/ml maradjon. Például:

A Busulfan Fresenius Kabi és a használandó hígító oldat mennyiségét Y kg testtömegű beteg esetében az alábbiak szerint számítjuk ki:

- a Busulfan Fresenius Kabi mennyisége:

$$\frac{Y(\text{ttkg}) \times D(\text{mg/ttkg})}{6(\text{mg/ml})} = \text{''A'' ml hígítandó Busulfan Fresenius Kabi}$$

Y: a beteg testtömege kg-ban (ttkg)

D: a buszulfán dózisa (lásd az Alkalmazási előírás 4.2 pontját).

- A hígító oldat mennyisége:

(„A” ml Busulfan Fresenius Kabi) x (10) = „B” ml hígító oldat

A végső infúziós oldat elkészítéséhez adjunk „A” ml Busulfan Fresenius Kabit „B” ml hígító oldathoz (9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldat, vagy 5%-os glükóz infúziós oldat).

Az infúziós oldat elkészítése

- A Busulfan Fresenius Kabi hígítást egészségügyi szakdolgozónak, steril körülmények között kell elvégeznie. Tüvel ellátott, nem-polikarbonát fecskendővel használva
 - a kiszámított Busulfan Fresenius Kabi mennyiséget el kell távolítani az injekciós üvegből,
 - a fecskendő tartalmát bele kell adagolni a kiválasztott hígító oldat kiszámolt mennyiségét már tartalmazó infúziós zsákba. Mindig a Busulfan Fresenius Kabit adjuk a hígító oldathoz és ne fordítva. Tilos a Busulfan Fresenius Kabit infúziós zsákba tenni, ha az nem tartalmazza a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldatot, vagy az 5%-os glükóz infúziós oldatot.
- Többször felfordítva, alaposan össze kell keverni a fentiek szerint elkészített infúziós oldatot.

Felhígítás után 1 ml infúziós oldat 0,5 mg buszulfánt tartalmaz.

A hígított Busulfan Fresenius Kabi tiszta, színtelen oldat.

Felhasználási útmutató

Minden egyes infúzió előtt és után öblítse ki az infúziós szerelékét kb. 5 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal, vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal.

Tilos a gyógyszermaradékot a gyógyszerbeadó csőbe belemosni, mivel a buszulfánt gyors infúzióban nem vizsgálták, ezért az ilyen alkalmazása nem javasolt.

Az előírt buszulfán dózis teljes mennyiségét 2 vagy 3 óra alatt be kell adni, a kondicionáló sémától függően.

Kis mennyiség automata fecskendővel alkalmazva 2 óra alatt adható be. Kis (0,3-0,6 ml) töltőtérrel rendelkező infúziós szerelék kell használni, amit az aktuális buszulfán infúzió kezelés elkezdését megelőzően fel kell tölteni gyógyszerkészítménnyel, majd átmosni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal.

Más intravénás oldattal együtt tilos a buszulfánt beadni.

Inkompatibilitás miatt a buszulfán beadásához nem szabad polikarbonátot tartalmazó infúziós szerelékkel használni.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Csak tiszta, részecskementes oldatot szabad felhasználni.

Tárolási feltételek

Bontatlan injekciós üveg:

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Hígított oldat:

A kémiai és fizikai stabilitást 5%-os glükóz infúziós oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal történt hígítás után, felhasználásra kész állapotban, 20°C±5°C-on tárolva 8 órán át (beleértve az infúziós időt); 2°C-8°C-on tárolva, majd három órán át 20°C±5°C-on tartva pedig 12 órán át (beleértve az infúziós időt) igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználást megelőző tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó

a felelős, és az normális esetben nem haladhatja meg a fent említett feltételeket, amikor a hígítás ellenőrzött és validált körülmények között történt.

A hígított oldat nem fagyasztható!

3. A KÉSZÍTMÉNY MEGSEMISÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.