

**I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Busilvex 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 oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

A Busilvex, melyet ciklofoszfamid (BuCy4) vagy melfalán (BUMel) kezelés követ, kondicionáló kezelésként javasolt gyermek betegeknek hagyományos vértképző őssejt-transzplantációt megelőzően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Busilvex alkalmazása a vértképző őssejt-transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésben tapasztalt orvos felügyelete mellett történhet.

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

Adagolás

Busilvex ciklofoszfamiddal 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. Busilvex adag beadása után (lásd 4.5 pont)

Gyermekek és serdülők (0 és betöltött 18. év között)

A Busilvex ajánlott adagja:

Aktuális testtömeg (kg)	Busilvex 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. Busilvex adag beadása után (lásd 4.5 pont)

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

Idős betegek

Ötven évesnél idősebb betegeket (n=23) dózismódosítás nélkül sikeresen kezeltek Busilvex-szel. Ugyanakkor, a Busilvex 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).

Busilvex 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 Busilvex 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 betöltött 18. év között)

Az FB biztonságosságát és hatásosságát gyermekek 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) = $50 + 0,91 \times (\text{testmagasság cm-ben} - 152)$;

Nőknél (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{testmagasság cm-ben} - 152)$.

Az igazított ideális testtömeget az alábbiak szerint kell kiszámítani:

Igazított ideális testtömeg = ideális testtömeg + $0,25 \times (\text{aktuális testtömeg} - \text{ideális testtömeg})$.

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

Busilvex-szel illetve a buszulfánnal májkárosodott betegeknél nem folytattak klinikai vizsgálatokat. Elővigyázatosság javasolt, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Busilvex-et alkalmazás előtt fel kell hígítani (lásd 6.6 pont). Kb. 0,5 mg buszulfán/ml végső töménységű oldatot kell nyerni. A Busilvex-et centrális vénakanülön keresztül intravénás infúzióban kell beadni.

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

A Busilvex-et 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 Busilvex kezelés előtt 12 órával javasolt elkezdeni és az utolsó adag Busilvex beadása után 24 óráig ajánlatos folytatni.

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

Hányáscsillapítókat kell alkalmazni az első Busilvex 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 és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ajánlott dózis és kezelési séma alkalmazása mellett a Busilvex kezelés minden betegnél kifejezett myelosuppressziót idéz elő. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármely kombinációja előfordulhat. A kezelés folyamán gyakori teljes vérképpenőrzés 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-) fertőzéssel ellenes készítmények megelőző vagy empirikus alkalmazását mérlegelni kell.

Thrombocyta- és vörösvértest-támogató kezelés, valamint növekedési faktorok mint pl. granulocyta kolónia stimuláló faktor (G-CSF), orvosi 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 98%-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, vérképző őssejt-transzplantációt (HPCT = haemopoietic progenitor cell transplantation) előtt álló gyermekeknél korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a busulfannak a kondicionáló séma elemeként történő alkalmazásával kapcsolatban. Éppen ezért az ilyen típusú betegeknél a Busilvex-et körültekintően kell alkalmazni.

Májkárosodás

A Busilvex-szel és a buszulfán-nal nem végeztek klinikai vizsgálatokat májkárosodott betegeknél. Mivel a buszulfán főleg a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges, ha a Busilvex-et már meglévő májkárosodásban, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében alkalmazzák. Ezen betegek kezelésénél javasolt, hogy a májtoxicitás korai felfedezése érdekében a transzplantációt követően 28 napig rendszeresen ellenőrizzék a szérum transzamináz, alkalikus foszfatáz és bilirubin értékeket.

A Busilvex kezelés során súlyos szövődményként léphet fel a máj vénás elzáródásának betegsége. Ennek a fokozott kockázatnak 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 Busilvex-szel egyidejűleg vagy azt megelőzően (kevesebb, mint 72 óra) történt paracetamol alkalmazásakor, tekintettel a buszulfán esetleges csökkent metabolizmusára (lásd 4.5 pont).

Dokumentált klinikai vizsgálatokban a kezelt betegeknél szívtamponád vagy egyéb specifikus szívtoxicitás nem fordult elő a Busilvex kezeléssel összefüggésben. Ennek ellenére rendszeresen monitorozni kell a Busilvex-szel kezelt betegek szív működését (lásd 4.8 pont).

A Busilvex vizsgálatokban egy betegnél lépett föl akut légzési distressz szindróma, majd légzési elégtelenség intersticiális tüdőfibrózissal, mely következtében a beteg meghalt, de világos etiológiai okot 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 betegeknél különös figyelmet kell fordítani a tüdőtoxicitásnak erre a lehetőségére (lásd 4.8 pont).

A Busilvex-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 Busilvex ajánlott dózisát olyan betegeknek adják, akiknek kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek. Ezen betegeket megfelelő görcsgátló profilaxisban kell részesíteni. Felnőttekkel és gyermekekkel folytatott vizsgálatokból Busilvex-szel 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).

Második 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 a daganat kialakulása között. Buszulfánnal kezelt leukaemiás betegeknél több különböző sejttrendellenesség alakult ki, melyekből carcinomák fejlődtek. A buszulfánt leukaemiát kiváltó vegyületnek gondolják.

Fertilitás

A buszulfán károsíthatja a termékenységet. Busilvex-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 Busilvex-terápia-okozta visszafordíthatatlan meddőség eshetőségére tekintettel. Premenopauzás betegeknél gyakran előfordul a petefészkek szuppressziója és menopauzás tünetekkel kísért amenorrhoea. Egy serdülőkornál 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 Veno 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 a BuMel séma alkalmazásakor arról számoltak be, hogy a toxicitás kialakulását befolyásolhatja, ha az utolsó orális buszulfán beadás és az első Melfalán dózis között kevesebb, mint 24 óra telik el.

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 benzodiazepineket, mint pl. diazepamot, klonazepamot vagy lorazepamot nagy dózisú buszulfánnal együtt alkalmaztak görcsrohamok megelőzésére.

A Busilvex-szel kapott adatokban nem figyeltek meg a fenitoin indukciós hatására utaló bizonyítékot. A görcsmeelőző 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, i.v. 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 görcsmeelőzés típusától függetlenül hasonló expozíciós buszulfán plazmaértékeket értek el.

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

A buszulfán expozíciójának növekedését figyelték meg a buszulfán és deferazirox egyidejű alkalmazásakor. A kölcsönhatás mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. A jelenleg vagy nemrég deferaziroxszal kezelt betegeknél javasolt rendszeresen ellenőrizni a buszulfán plazmakoncentrációját, és szükség esetén módosítani a buszulfán dózist.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A buszulfán vagy DMA a 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.

Fogamzóképes korban lévő nők

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

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 Busulfan-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 tájékoztatás, 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

Busilvex ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva

Felnőtteknél

A mellékhatásokra vonatkozó információk a Busilvex-szel 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 immunzuppresszió 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. 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 parazita-fertőzések:

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 szérumszintű hepatotoxicitásos fenti 4 beteg közül kettőnek volt diagnosztizált HVOD-je.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek:

A Busilvex 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 Busilvex-szel 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. 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 vezetett: 1 beteg halt meg 13 hónappal a transzplantációt követően.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések:

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.

Busilvex fludarabinnal kombinálva (FB)

Felnőtteknél

A Busilvex 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 őssejt-transzplantáció előtt.

A myeloszuppresszió és immunzuppresszió 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 immunzuppresszív 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 / sepszis, GVHD, pulmonális kórképek és a szervi elégtelenség voltak a leggyakoribb okai a jelentett, kezeléssel összefüggő / nem relapszusos mortalitásoknak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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.

Busilvex ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva

Úgy a felnőtteknél, mint a gyermekeknél a több mint egy elszigetelt esetben jelentett mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel szervrendszerek és gyakoriság szerint. A gyakorisági csoportokon belül, csökkenő súlyossági sorrendben mutatjuk be a nemkívánatos hatásokat.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Rhinits 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 betegségek és tünetek	Anorexia Hyperglykaemia Hypocalcaemia Hypokalaemia Hypomagnesaemia Hypophosphataemia	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 extrasistolek Bradycardia	
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio Hypotensio Thrombosis Vasodilatatio		Arteria femoralis thrombosis Kapilláris szivárgás szindróma	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe Epistaxis Köhögés Csuklás	Hyperventilatio Légzési elégtelenség Alveolaris vérzések Asztma Atelectasia Pleuralis folyadékgyülem	Hypoxia	Interstitialis tüdőbetegség **
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis Hasmenés Hasi fájdalom Hányinger Hányás Dyspepsia Ascites Székrekedés Anus discomfort	Haematemesis Ileus Oesophagitis	Gastrointestinalis vérzés	Fog-hypoplasia**
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hepatomegalia Icterus	Hepaticus veno-occlusiv kórkép*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és	Kiütések Pruritus	Bőrhámlás Erythema		

tünetei	Alopecia	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**
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyengeség Hidegrázás Láz Mellkasi fájdalom Oedema Oedema (generalizált) Fájdalom Fájdalom vagy gyulladás az injekció helyén Nyálkahártya-gyulladás			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett transzaminázok Emelkedett bilirubin Emelkedett GGT Emelkedett alkalikus foszfatáz Súlygyarapodás Kóros légzési hangok Emelkedett kreatinin	Emelkedett karbamid Csökkent ejekciós frakció		

* a Hepaticus veno-occlusiv kórkép sokkal gyakoribb gyermekpopulációban

** forgalomba hozatal utáni jelentés, i.v. buszulfánnal

*** forgalomba hozatal utáni jelentés, p.o. buszulfánnal

Busilvex 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 parazita-fertőzések	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 Busilvex-nek nincs más ismert antidotuma, mint a vérképző őssejt-transzplantáció.

Haematopoietikusan őssejt-transzplantáció hiányában a Busilvex 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 túlادagolás esetén megfontolandó. Mivel a buszulfán a glutation konjugációval metabolizálódik, glutation alkalmazását mérlegelni lehet.

Tekintetbe kell venni, hogy Busilvex túlادagolás a dimetilacetamid (DMA) fokozott expozícióját is jelenti. 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 túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén az ellátás az általános támogató kezelésből áll.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Alkil-szulfonátok, ATC kód: L01AB01.

Hatásmechanizmus

A buszulfán hatásos citotoxikus és kétfunkciós alkilező szer. 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

Busilvex ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva

Felnőtteknél

A Busilvex – 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 myeloablatio, a transzplantátum megtapadása, a kiújulás és a túlélés voltak.

Mindkét vizsgálatban az összes beteg 16/16 Busilvex dózis-sémájú kezelésben részesült. Busilvex 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 betegeknel (OMC-BUS 4) 13 nap (9-29 nap szélső értékekkel), autolog transzplantált betegeknel (OMC-BUS-3) 10 nap (8-19 nap szélső értékekkel) telt el. A beültetés valamennyi értékelhető betegnél megtörtént. Sem primer, sem szekunder kilökődés nem fordult elő. Az összhálozás és a relapszus nélküli halálozás a transzplantációt követő 100 nap után az allotranszplantált betegeknel 13% (8/61), ill. 10 % (6/61) volt. Ugyanezen idő alatt az autotranszplantált betegeknel nem fordult elő halálozás.

Gyermekek és serdülők

A Busilvex biztonságosságát és hatásosságát 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 betegeknel 21 nap (12-47 nap szélső értékekkel), autolog transzplantált betegeknel 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 halálozás.

Busilvex fludarabinnal kombinálva (FB)

Felnőtteknél

A Busilvex 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 myeloablatív tette 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 vértépezősejt-transzplantáción (allo-HCT) mentek keresztül, FB (3 nap Busilvex) 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 neutrofilesejtek számának rendeződésének kumulatív incidenciája a 28. napon 98,8% volt (95%-os 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%-os CI, 51,1–72,7%) volt. A 2 év alatt az NRM összesített előfordulása 11,3% volt (95%-os CI, 5,5–19,3%), és az allo-HCT-ből történő relapszus vagy progresszió 43,8% volt (95%-os CI, 31,1–55,7%). A 2 év alatt a betegségmentes túlélés (DFS) Kaplan-Meier-féle becslése 49,9% volt (95%-os CI, 32,6–72,7%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Vizsgálták a Busilvex 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 négy kezeléssel szemben 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 betegben 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 esetében a clearance folyamatos szórása 2,52-3,97 ml/perc/kg volt. A terminális felezési idő 2,24-től 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 testtömeg (3,5-62,5 kg), valamint biológiai és betegségre vonatkozó jellemzők (malignus vagy nem malignus) alapján kellőképpen megosztott, így a HPCT-n áteső gyermekek nagymértékű heterogenitását képviselő, 205 gyermekből álló mintán populációs farmakokinetikai analízist végeztek. A vizsgálat azt igazolta, hogy gyermekeknél a buszulfán farmakokinetikai variabilitásait 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 gyermekeknek 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 gyermekeknek 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 gyermekeknek, főleg a nagyon fiatal gyermekek vagy újszülöttek esetén a buszulfán plazma-koncentrációjának a dózismódosítás érdekében történő monitorozása (terápiás gyógyszer-szint-monitorozás) javíthatja a buszulfán célzott hatékonyságát.

Farmakokinetikai/farmakodinámiai 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 mutagének bizonyult *Salmonella typhi* murium, *Drosophila melanogaster* és ápa 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 kromoszómaelváltozásokat 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 sterilítást eredményezett mind a hím-, mind a nőstény ivadékokban a herékben és a petefészekben hiányzó csírasejtek miatt. A buszulfán rágcsálókban sterilítást okozott. A buszulfán elpusztította a nőstény patkányok oocytáit, és a hím patkányokban és hörcsögökben sterilítást idézett elő.

A dimetilacetamid (DMA) ismételt dózisa májtoxicitás jeleit mutatták, elsőként a klinikai enzimek szérumszintjei emelkedtek, amit a hepatociták kórszövettani elváltozásai követtek. Magasabb dózisok májnekrozist 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 tüdőtörzs és tüdőartériák szűkülete, a szív intraventrális defektusai. Egyéb gyakori elváltozás volt a szájpadhasadék, anasarca, valamint a csigolyák és bordák elváltozásai. A DMA csökkenti a hím és nőstény emlősök termékenységet. 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 Busilvex beadásához nem szabad polikarbonátot tartalmazó infúziós szerelékkel használni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg: 3 év

Hígított oldat:

Kémiai és fizikai stabilitási adatok alapján 5%-os glükóz infúziós oldattal vagy 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 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ -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. Ellenkező esetben a felhasználás közbeni tárolási idők és az alkalmazás előtti körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak, és általában nem haladhatják meg a fent megadottakat, amennyiben a hígítás kontrollált és validált aszeptikus feltételek mellett történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) 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 injekciós üvegben (I. típus), sötétvörös felcsapható alumínium kupakkal fedett butilgumidugóval.

8 (2-szer 4) injekciós üveg gyűjtőcsomagolásban.

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

A Busilvex elkészítése

A daganattellenes 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 Busilvex oldatot:

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

A hígítandó Busilvex és a hígító oldat mennyiségének kiszámítása

Alkalmazás előtt a Busilvex-et vagy 0,9% nátrium-klorid infúziós oldattal, vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal fel kell hígítani.

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

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

- Busilvex mennyisége:

$$\frac{Y \text{ (ttkg)} \times D \text{ (mg/ttkg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = "A" \text{ ml hígítandó Busilvex}$$

Y: a beteg testtömege kg-ban (ttkg)

D: a Busilvex dózisa (lásd 4.2 pont)

- A hígító oldat mennyisége:

$$("A" \text{ ml Busilvex}) \times (10) = "B" \text{ ml hígító oldat}$$

A végső infúziós oldat elkészítéséhez adjunk „A” ml Busilvex-et „B” ml hígító oldathoz (0,9% nátrium-klorid infúziós oldat, vagy 5%-os glükóz infúziós oldat).

Az infúziós oldat elkészítése

- A Busilvex oldatot egészségügyi szakdolgozónak kell steril körülmények között elkészítenie tüvel ellátott, nem-polikarbonát fecskendőt használva
 - a kiszámított Busilvex mennyiséget ki kell szívni az injekciós üvegből,
 - a fecskendő tartalmát bele kell nyomni a hígító oldat kiszámolt mennyiségét már tartalmazó infúziós zsákba (vagy fecskendőbe). Mindig a Busilvex-et kell a hígító oldathoz adni, és nem fordítva. Tilos a Busilvex-et az infúziós zsákba tenni, ha az nem tartalmazza a 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 Busilvex tiszta, színtelen oldat

Felhasználási útmutató:

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

Tilos a gyógyszermaradékot az infúziós szerelékbe belemosni, mivel a Busilvex-et gyors infúzióban nem vizsgálták, ezért az ilyen alkalmazása nem javasolt.

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

Kis mennyiség automatafecskendőt alkalmazva 2 óra alatt adható be. Kis (0,3–0,6 ml) töltőtérfigattal rendelkező infúziós szerelék kell használni, amit az aktuális Busilvex infúzió kezelés elkezdését megelőzően fel kell tölteni gyógyszerkészítménnyel, majd át kell mosni 0,9% nátrium-klorid oldattal vagy 5% glükóz infúziós oldattal.

A Busilvexet tilos más intravénás oldattal együtt beadni.

A Busilvex beadásához tilos polikarbonátot tartalmazó infúziós szerelék használni.

Kizárólag egyszeri használatra. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/03/254/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. július 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. július 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről 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 GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn -Idron
F-64320
Franciaország

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**

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK BLUE BOX-szal

8 db 10 ml-es injekciós üveg dobozban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Busilvex 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 injekciós üvegenként

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
8 (2-szer 4) db 10 ml-es injekciós üveg gyűjtőcsomagolásban
60 mg buszulfán injekciós üvegenként

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

Intravénás alkalmazásra (iv.).
Alkalmazás előtt hígítani kell!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Cytotoxikus készítmény: óvatosan kezelendő.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható
A hígított gyógyszer felhasználhatósági időtartamára vonatkozó információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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



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

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését gyógyszerek megsemmisítésére vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/254/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

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 {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK BLUE BOX NÉLKÜL

4 db 10 ml-es injekciós üveg dobozban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Busilvex 6 mg/ml
buszulfán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum
4 db 10 ml-es injekciós üveg. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan kereskedelmi forgalomba nem hozható.

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

Intravénás alkalmazásra (iv.).
Alkalmazás előtt hígítani kell!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) 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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/254/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 ml injekciós üveg (I. típus)

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

Busilvex 6 mg/ml steril koncentrátum
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Busilvex 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzió készítéséhez buszulfán

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely 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 bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Busilvex és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Busilvex hatóanyaga a buszulfán, mely az alkiláló-szereknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A Busilvex a transzplantáció előtt elpusztítja az eredeti csontvelőt.

A Busilvex-et felnőtteknél, újszülötteknél, gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák **transzplantációt megelőző kezelésként.**

Felnőtteknél a Busilvex-et ciklofoszfamiddal vagy fludarabinnal kombinálva alkalmazzák. Újszülöttek, gyermekek és serdülők esetében a Busilvex-et ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva alkalmazzák.

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

2. Tudnivalók a Busilvex alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Busilvex-et:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Busilvex 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 Busilvex alkalmazása növeli egy jövőbeni másik rosszindulatú daganat kialakulásának kockázatát.

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

Feltétlenül tájékoztassa orvosát:

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

Egyéb gyógyszerek és a Busilvex

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

Különös óvatosság szükséges itakonazol és metronidazol (bizonyos fertőzések elleni szer), 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 Busilvex-szel 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 Busilvex alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Busilvex kezelés alatt vagy az azt követő 6 hónap során tilos teherbe esni.

Szoptató nők esetén a szoptatást a Busilvex-kezelés megkezdése előtt fel kell függeszteni.

Párkapcsolatban megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodni, akár a nő, akár a férfi részéről Busilvex kezelésben.

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

A Busilvex-kezelés alatt álló férfiaknak tanácsos a kezelés alatt, illetve azt követően 6 hónapon át tartózkodni a gyermeknemzéstől.

3. Hogyan kell alkalmazni a Busilvex-et?

Adagolás és alkalmazás:

A Busilvex adagját testtömegkilogrammmra számítják.

Felnőtteknél:

Busilvex ciklofoszfamiddal kombinálva

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

Busilvex fludarabinnal kombinálva

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

Újszülötteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0 és betöltött 18. év között):

A Busilvex javasolt dózisát ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva testtömegkilogrammmra számítják és 0,8 és 1,2 mg/kg között változik.

- Egy-egy infúzió időtartama 2 óra.
- A Busilvex-et a transzplantációt megelőzően, 4 egymást követő napon 6-óránként alkalmazzák.

A Busilvex-et megelőző gyógyszerelés:

A Busilvex alkalmazása előtt az alábbi gyógyszereket fogja Ön kapni

- görcsgátlókat (fenitoint vagy benzodiazepineket) görcsrohamok megelőzésére

- hányáscsillapítókat hányás megelőzésére.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások:

A Busilvex 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. 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: keringő vérszám (vörös és fehér) és a vérlemezék 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 légzés hangok. **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 szúrás helyén, 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 szívburkok folyadékgyüleme vagy gyulladása, csökkent szívteljesítmény. **Légzőszervek:** fokozott légzésritmus, légzési elégtelenség, alveolaris bevérvések, 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:** vérrögződés a combi verőérben, extra szívverés, csökkent pulzusszám, diffúz folyadékszívargás 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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban 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 Busilvex-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) 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 nátriumklorid 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 gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Busilvex

- 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 Busilvex külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Busilvex infúziós oldat készítésére szolgáló koncentrátum, mely 60 mg buszulfánt tartalmazó színtelen, átlátszó injekciós üvegben kerül forgalomba.

A Busilvex 2, egyenként 4 injekciós üveget tartalmazó dobozból álló gyűjtőcsomagolásban kapható. Hígítás után a Busilvex színtelen, tiszta oldatként jelenik meg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

Gyártó

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

FELHASZNÁLÁSI ÚTMUTATÓ

Busilvex 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Buszulfán

A Busilvex elkészítése és alkalmazása előtt olvassa el az alábbi útmutatót.

1. CSOMAGOLÁS

A Busilvex színtelen oldat, 10 ml-es átlátszó injekciós üvegben (I. típus) kerül forgalomba. Alkalmazás előtt meg kell hígítani.

2. A KÉSZÍTMÉNY KEZELÉSÉRE ÉS FELHASZNÁLÁSÁRA VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

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

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

A többi citotoxikus vegyülethez hasonlóan, óvatossággal kell elkészíteni és kezelni a Busilvex oldatot: Kesztyű és védőruházat használata javasolt

Ha a Busilvex vagy a hígított Busilvex oldat a bőrhez vagy a nyálkahártyához ér, vízzel azonnal alaposan le kell mosni

A hígítandó Busilvex és a hígító oldat mennyiségének kiszámítása

Alkalmazás előtt a Busilvex-et vagy 0,9% nátrium-klorid infúziós oldattal, vagy 5%-os glükóz infúziós oldattal fel kell hígítani.

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

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

- Busilvex mennyisége:

$$\frac{Y \text{ (ttkg)} \times D \text{ (mg/ttkg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = "A" \text{ ml hígítandó Busilvex}$$

Y: a beteg testtömege kg-ban (ttkg)

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

- A hígító oldat mennyisége:

$$("A" \text{ ml Busilvex}) \times (10) = "B" \text{ ml hígító oldat}$$

A végső infúziós oldat elkészítéséhez adjunk „A” ml Busilvex-et „B” ml hígító oldathoz (0,9% nátrium-klorid infúziós oldat, vagy 5%-os glükóz infúziós oldat).

Az infúziós oldat elkészítése

A Busilvex hígítást egészségügyi szakdolgozónak steril körülmények között kell elvégeznie

- Tüvel ellátott, nem-polikarbonát fecskendőt használva
 - a kiszámított Busilvex 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 Busilvex-et adjuk a hígító oldathoz és ne fordítva. Tilos a Busilvexet infúziós zsákba tenni, ha az nem tartalmazza a 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 Busilvex tiszta színtelen oldat

Felhasználási útmutató

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

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

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

Kis mennyiség automatafecskendőt alkalmazva 2 óra alatt adható be. Kis (0,3-0,6 ml) töltőtérfogattal rendelkező infúziós szerelék kell használni, amit az aktuális Busilvex infúzió kezelés elkezdését megelőzően fel kell tölteni gyógyszerkészítménnyel, majd átmosni 0,9% nátriumklorid oldattal vagy 5% glükóz infúziós oldattal.

Más intravénás oldattal együtt tilos a Busilvex-et beadni.

Inkompatibilitás miatt a Busilvex beadásához nem szabad polikarbonátot tartalmazó infúziós szerelést használni.

Kizárólag egyszeri használatra. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

Tárolási feltételek

Bontatlan injekciós üveg:

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

Hígított oldat:

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

8 óra (beleértve az infúziós időt), ha 20 °C ± 5 °C-on van tárolva.

12 óra (beleértve az infúziós időt), ha 2 °C–8 °C-on van tárolva, majd három órán át 20 °C ± 5 °C-on tartva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni.

3. A KÉSZÍTMÉNY MEGSEMMISÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

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