**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Buszulfán Accord 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 oldal 0,5 mg buszulfánt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen, részecskementes oldat.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

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

A Buszulfán Accord fludarabin kezelést követően (FB) kondicionáló kezelésként javasolt hemopoetikus őssejt‑transzplantációt (HPCT) megelőzően olyan felnőtt betegeknél, akiknél csökkentett intenzitású kondicionáló (RIC) kezelést terveznek.

A Buszulfán Accord, melyet ciklofoszfamid (BuCy4)- vagy melfalán (BuMel)-kezelés követ, kondicionáló kezelésként javasolt gyermekeknél és serdülőknél hagyományos hemopoetikus őssejt‑transzplantációt megelőzően.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Buszulfán Accord alkalmazása a vérképző őssejt‑transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésben tapasztalt orvos felügyelete mellett történhet.

A Buszulfán Accord a hemopoetikus őssejt‑transzplantáció („Haematopoietic Progenitor Cell Transplantation” – HPCT) előtt alkalmazandó.

Adagolás

*Buszulfán Accord* *ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva*

*Felnőtteknél*

Javasolt dózis és adagolási rend:

* 0,8 mg/testtömeg‑kilogramm (ttkg) buszulfán kétórás infúzióban beadva, 6 óránként 4 egymást követő napon, összesen 16 dózisban,
* amit 60 mg/ttkg/nap ciklofoszfamid‑kezelés követ 2 napon át, legalább 24 órával a 16. Buszulfán Accord dózis beadása után kell megkezdeni (lásd 4.5 pont).

*Gyermekek és serdülők (0‑17 éves kor)*

A Buszulfán Accord ajánlott dózisa:

| Aktuális testtömeg (kg) | Buszulfán Accord dózis (mg/ttkg) |
| --- | --- |
| < 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
* 140 mg/m2 melfalán egyszeri alkalmazása (BuMel) követ,

amit legalább 24 órával a 16. Buszulfán Accord dózis beadása után kell megkezdeni (lásd 4.5 pont).

A Buszulfán Accord‑ot 6 óránként kell alkalmazni kétórás infúzióban, 4 egymást követő napon, összesen 16 dózisban, a ciklofoszfamidot vagy melfalánt és a vérképző őssejt‑transzplantációt (HPCT) megelőzően.

*Idősek*

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

*Buszulfán Accord fludarabinnal (FB) történő kombinációban*

*Felnőttek*

Javasolt dózis és adagolási rend:

* 30 mg/m2 fludarabin 5 egymást követő nap vagy 40 mg/m2 fludarabin 4 egymást követő napon, napi egyszeri, egyórás infúzióban beadva.
* a Buszulfán Accord–ot 3,2 mg/ttkg‑os dózisban, napi egyszeri, háromórás infúzióban rögtön a fludarabin beadása után, 2 vagy 3 egymást követő napon.

*Gyermekek és serdülők (0‑17 év)*

Az FB biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

*Idősek*

Az FB séma alkalmazását kifejezetten az idős betegekre vonatkozóan nem vizsgálták. Ugyanakkor a szakirodalomban több mint ötszáz, 55 éves vagy annál idősebb, FB kondicionáló kezelésben részesült betegről számoltak be, akinél a hatásosság hasonló volt, mint a fiatalabb betegeknél. Dózismódosítás nem volt szükséges.

*Elhízott betegek*

*Felnőttek*

Elhízott betegek esetében a korrigált testtömeg alapján számított dózist kell figyelembe venni.

Az ideális testtömeg kiszámítása:

Férfiaknál (kg) = 50+0,91×(testmagasság cm‑ben‑152);

Nőknél (kg) = 45+0,91×(testmagasság cm‑ben‑152).

A korrigált ideális testtömeget az alábbiak szerint kell kiszámítani:

Korrigált ideális testtömeg = ideális testtömeg+0,25×(aktuális testtömeg‑ideális testtömeg).

*Gyermekek és serdülők*

Amíg további adatok nem állnak rendelkezésre, ez a gyógyszer nem javasolt elhízott gyermekek és serdülők számára, akiknek a testtömeg‑indexe (testtömeg kg/testfelület m2) meghaladja a 30 kg/m2‑t.

*Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem végeztek klinikai vizsgálatokat, mivel azonban a buszulfán közepes mértékben választódik ki a vizelettel, ilyen betegeknél dózismódosítás nem javasolt.

Mindazonáltal, elővigyázatosság javasolt (lásd 4.8 és 5.2 pont).

*Májkárosodásban szenvedő betegek*

A Buszulfán Accord‑ot, illetve a buszulfánt májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták.

Elővigyázatosság javasolt, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

*Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A Buszulfán Accord‑ot beadása előtt hígítani kell. Kb. 0,5 mg buszulfán/ml végső koncentrációjú oldatot kell nyerni. A Buszulfán Accord‑ot centrális vénakanülön keresztül, intravénás infúzióban kell beadni.

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

A Buszulfán Accord‑ot nem szabad gyors intravénás, *bolus* vagy perifériás injekcióban alkalmazni.

Minden betegnél antikonvulzív gyógyszerrel végzett premedikáció szükséges a nagy dózisú buszulfán alkalmazása kapcsán jelentett görcsrohamok kivédésére.

Az antikonvulzív szer alkalmazását a Buszulfán Accord‑kezelés előtt 12 órával javasolt elkezdeni, és az utolsó adag Buszulfán Accord beadása után 24 óráig ajánlatos folytatni.

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

Hányáscsillapítókat kell alkalmazni a Buszulfán Accord első dózisa előtt, majd egy állandó menetrend szerint folytatni kell alkalmazásukat 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 dózisban és adagolási rend szerint végzett buszulfán‑kezelés következtében minden betegnél kifejezett myelosuppressio lép fel. Súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármely kombinációja kialakulhat. A kezelés folyamán gyakori teljes vérképellenőrzés szükséges, beleértve a kvalitatív vérkép és a thrombocytaszám meghatározását, amit a teljes normalizálódásig folytatni kell.

A neutropeniás időszakban a fertőzések megelőzése, illetve kezelése érdekében mérlegelni kell fertőzés (bakteriális, gomba‑ és vírusfertőzés) elleni készítmények profilaktikus vagy empirikus alkalmazását. Thrombocyta‑ és vörösvértest‑képzést támogató kezelés, valamint növekedési faktorok, mint pl. granulocyta kolónia stimuláló faktor (G‑CSF) alkalmazandók, amennyiben orvosilag indokolt.

A buszulfánnal és itrakonazollal vagy metronidazollal egyidejűleg kezelt betegeket szorosan monitorozni kell a buszulfán-toxicitás jelei szempontjából.

Ezeknek a hatóanyagoknak a buszulfánnal való egyidejű alkalmazása esetén javasolt a vérsejtszámokat hetente ellenőrizni (lásd 4.5 pont).

Felnőtteknél a transzplantáció utáni 4 napos medián időtartam elteltével a betegek 100%‑ánál előfordult 0,5×109/l alatti abszolút neutrophilszám, ami autológ transzplantáció után 10 napos, allogén transzplantáció után pedig 13 napos medián időtartam elteltével normalizálódott (medián neutropeniás időszak 6 illetve 9 nap). Thrombocytopenia (< 25×109/l vagy thrombocyta transzfúziót igénylő mértékű) 5‑6. napos medián időtartam elteltével, a betegek 98%‑ánál fordult elő. Anaemia (haemoglobin< 8,0 g/dl) a betegek 69%‑ánál lépett fel.

Gyermeknél és serdülőknél a transzplantáció utáni 3 napos medián időtartam elteltével a betegek 100%‑ánál előfordult 0,5×109/l alatti abszolút neutrophilszám, ami autológ transzplantáció esetén 5 napig, míg allogén transzplantációt követően 18,5 napig tartott. Gyermekeknél thrombocytopenia (< 25×109/l vagy thrombocyta transzfúziót igénylő mértékű) a betegek 100%‑ánál fordult elő. Anaemia (haemoglobin < 8,0 g/dl) a betegek 100%‑ánál lépett fel.

A 9 kg alatti testtömegű gyermeknél egyedi esetekben indokolt lehet a terápiás gyógyszerszint monitorozása, különösen nagyon fiatal gyermekek és újszülöttek esetében (lásd 5.2 pont).

A Fanconi‑anaemiás sejtek túlérzékenyek a keresztkapcsolt hatóanyagokra. Vérképző őssejt‑transzplantáció (haemopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) előtt álló, Fanconi‑anaemiában szenvedő gyermekeknél a buszulfán kondicionáló kezelési protokoll részeként történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért ilyen típusú betegeknél a Buszulfán Accord‑ot fokozott óvatossággal kell alkalmazni.

Májkárosodás

A buszulfánt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Mivel a buszulfán elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges, ha a buszulfánt eleve fennálló májkárosodásban, különösen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák. Ilyen betegek kezelésekor javasolt a transzplantációt követően 28 napig rendszeresen ellenőrizni a szérum transzamináz‑, alkalikus foszfatáz‑ és bilirubin‑értékeket a májtoxicitás korai felfedezése érdekében.

A Buszulfán Accord‑kezelés során súlyos szövődményként felléphet venoocclusiv májbetegség. Azoknál a betegeknél, akik korábban sugárterápiában részesültek, három vagy több kemoterápiás ciklust kaptak, vagy őssejt‑transzplantáción estek át, fokozott a kockázat (lásd 4.8 pont).

A buszulfán metabolizmusában bekövetkező esetleges csökkenés miatt különös óvatosság szükséges, amennyiben a Buszulfán Accord előtt (kevesebb, mint 72 órával előtte) vagy azzal egyidejűleg paracetamolt alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

A klinikai vizsgálatok dokumentációja szerint egyetlen kezelt betegnél sem tapasztaltak buszulfán okozta szívtamponádot vagy egyéb specifikus szívtoxicitást. Ennek ellenére a buszulfánnal kezelt betegek szívműködését rendszeresen monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

A buszulfánnal végzett vizsgálatokban egy betegnél akut légzési distressz szindróma, majd interstitialis tüdőfibrózissal társuló légzési elégtelenség lépett fel, melynek következtében a beteg meghalt, de egyértelmű etiológiát nem sikerült azonosítani. Ezen kívül, a buszulfán olyan pulmonalis toxicitást okozhat, amely hozzáadódhat más citotoxikus szerek hatásaihoz. Ezért különös figyelmet kell fordítani a tüdőtoxicitásnak erre a lehetőségére azoknál a betegeknél, akik korábban mediastinalis vagy pulmonalis besugárzást kaptak (lásd 4.8 pont).

A Buszulfán Accord‑kezelés során megfontolandó a veseműködés időszakos ellenőrzése (lásd 4.8 pont).

Nagydózisú buszulfán‑kezelés kapcsán görcsrohamokról számoltak be. Különös elővigyázatosság szükséges, ha a Buszulfán Accord ajánlott dózisát olyan betegeknek adják, akiknek kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek. Ezeket a betegeket megfelelő antikonvulzív profilaxisban kell részesíteni. A felnőttekkel és gyermekekkel végzett vizsgálatok során a buszulfán alkalmazásával nyert adatokat antikonvulzív profilaxisként fenitoin vagy benzodiazepinek egyidejű alkalmazása mellett kapták. Ezen antikonvulzív szereknek a buszulfán farmakokinetikájára kifejtett hatását egy fázis II vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.5 pont).

Az újabb rosszindulatú daganat kialakulásának fokozott kockázatát tudatni kell a beteggel. Humán adatok alapján a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) humán karcinogén szerként tartja nyilván a buszulfánt. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) oki összefüggést állapított meg a buszulfán‑kezelés és a rosszindulatú daganatok kialakulása között. Buszulfánnal kezelt leukaemiás betegeknél számos különböző sejtrendellenesség alakult ki, és néhányuknál carcinomák léptek fel. A buszulfán vélhetően leukaemiát kiváltó vegyület.

Termékenység

A buszulfán károsíthatja a termékenységet. Buszulfán Accord‑kezelésben részesülő férfiaknak javasolt elkerülni a gyermeknemzést a kezelés alatt és az azt követő 6 hónapban, és a Buszulfán Accord‑terápia okozta visszafordíthatatlan meddőség lehetősége miatt ajánlott tanácsadást felkeresni a sperma kezelés előtti kriokonzerválását illetően. Premenopausában lévő betegeknél gyakran előfordul a petefészkek suppressiója és menopauzás tünetekkel kísért amenorrhoea. Egy serdülőkornál fiatalabb lány esetében a buszulfán‑kezelés megakadályozta a pubertás kialakulását a petefészkek elégtelen működése miatt. Férfibetegeknél beszámoltak impotenciáról, sterilitásról, azoospermiáról, valamint hereatrófiáról. A dimetilacetamid (DMA) oldószer szintén károsíthatja a termékenységet. A DMA hím és nőstény rágcsálóknál csökkentette a termékenységet (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Nagy dózisú kondicionáló kezelések során, amelyekben a buszulfánt más kondicionáló kezeléssel kombinálva alkalmazták, a hemopoetikus sejt-transzplantáció (HCT) után thromboticus microangiopathia eseteiről számoltak be, amelyek között fatális kimenetelűek is előfordultak.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Az intravénás buszulfán és itrakonazol vagy metronidazol közötti gyógyszerkölcsönhatás felmérésére specifikus klinikai vizsgálatot nem végeztek. A felnőttekkel kapcsolatban közölt adatok szerint nagydózisú buszulfánt kapó betegeknél itrakonazol alkalmazása a buszulfán clearance csökkenését eredményezheti. Arról szóló publikált esetjelentések is vannak, hogy metronidazol alkalmazása után a buszulfán plazmaszintje megemelkedett. Metronidazollal együttadva (1200 mg, 400 mg naponta háromszor) a buszulfán értékek körülbelül 80%-kal emelkedtek (lásd 4.4 pontot).

A buszulfánnal és itrakonazollal vagy metronidazollal egyidejűleg kezelt betegeket szorosan monitorozni kell a buszulfán-toxicitás jelei szempontjából.

Buszulfán és flukonazol (gombaellenes szer) kombinációja esetén nem figyeltek meg gyógyszerkölcsönhatást.

Felnőtteknél végzett publikált vizsgálatok szerint a ketobemidon (analgetikum) alkalmazása a buszulfán magas plazmaszintjeivel járhat. Ezért e két vegyület együttes alkalmazása esetén különös óvatosság szükséges.

Felnőtteknél a BuCy2 séma alkalmazásakor arról számoltak be, hogy a buszulfán utolsó orális beadása és az első ciklofoszfamid‑dózis között eltelt időtartam befolyásolhatja a toxicitás kialakulását. Azoknál a betegeknél, akiknél az utolsó orális buszulfán‑dózis és az első ciklofoszfamid‑adag között több, mint 24 óra telt el, alacsonyabb volt a venoocclusiv májbetegség (Hepatic Veno Occlusive Disease, HVOD) és a kezelési séma okozta egyéb toxicitás előfordulása.

Nincs közös anyagcsereút a buszulfán és fludarabin között.

Felnőtteknél az FB séma alkalmazása esetén a vizsgálatokról szóló publikációk nem számoltak be semmilyen kölcsönös gyógyszerkölcsönhatásról az intravénás buszulfán és a fludarabin között.

Gyermekeknél és serdülőknél a BuMel séma alkalmazásakor arról számoltak be, hogy a toxicitás kialakulását befolyásolhatja, ha a buszulfán utolsó orális beadása és az első melfalán\_dózis között kevesebb, mint 24 óra telik el.

A paracetamolról leírták, hogy csökkenti a vér és a szövetek glutationszintjét, ezért kombinációban alkalmazva csökkentheti a buszulfán clearance‑ét (lásd 4.4 pont).

Az intravénás buszulfánnal végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknél vagy fenitoint vagy benzodiazepineket alkalmaztak a görcsrohamok megelőzésére (lásd 4.2 és 4.4 pont). Nagydózisú oralis buszulfánt kapó betegeknél a fenitoin párhuzamos szisztémás alkalmazásakor a glutation‑S‑transzferáz indukciója miatti buszulfán‑clearance fokozódásról számoltak be, ugyanakkor nem mutattak ki gyógyszerkölcsönhatást, amikor nagydózisú buszulfánnal együtt benzodiazepineket, mint pl. diazepámot, klonazepámot vagy lorazepámot alkalmaztak görcsrohamok megelőzésére a nagydózisú buszulfán‑kezelés mellett.A buszulfánnal kapcsolatban kapott adatok esetében nem figyeltek meg a fenitoin indukciós hatására utaló jeleket. A profilaktikus antikonvulzív kezelésnek az intravénás buszulfán‑kezelés farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy fázis II vizsgálatban értékelték. E vizsgálat során 24 felnőtt beteg kapott klonazepámot (0,025‑0,03 mg/ttkg/nap, iv. folyamatos infúzióban) antikonvulzív kezelésként, és a betegek farmakokinetikai adatait fenitoinnal kezelt betegektől származó historikus adatokkal hasonlították össze. Az adatok populációs farmakokinetikai módszerrel végzett elemzése nem mutatott különbséget az intravénás buszulfán clearance‑e tekintetében a fenitoin‑ és a klonazepám‑alapú kezelések között, ebből következően az antikonvulzív profilaxis típusától függetlenül hasonló buszulfán‑plazmaexpozíciós értékeket értek el.

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

A buszulfán expozíciójának növekedését figyelték meg a buszulfán és deferaszirox egyidejű

alkalmazásakor. A kölcsönhatás mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. A jelenleg vagy

nemrég deferasziroxszal kezelt betegeknél javasolt rendszeresen ellenőrizni a buszulfán

plazmaexpozícióját, és szükség esetén módosítani a buszulfán dózisát.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhesség

A hemopoetikus őssejt‑transzplantáció (HPCT) ellenjavallt terhes nőknél; ezért a Buszulfán Accord adása terhesség alatt ellenjavallt. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (embriofötális 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. Alacsonydózisú 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 vizsgálatokban és állatkísérletekben tapasztalt lehetséges daganatkeltő hatás miatt a buszulfán‑kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

A buszulfán és a DMA csökkentheti a nők és férfiak termékenységét. Ezért javasolt elkerülni a gyermeknemzést a kezelés alatt és az azt követő 6 hónapban, és a visszafordíthatatlan meddőség lehetősége miatt ajánlott tanácsadást felkeresni a sperma kezelés előtti kriokonzerválását illetően (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*

*Felnőttek*

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

A hematológiai, májat érintő és légzőrendszeri súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és a transzplantáció várható következményének tekintették. Ezek közé tartozik a fertőzés, valamint a transzplantátum és a gazdaszervezet összeférhetetlensége (graft versus host disease, GVHD), amelyek bár nem állnak közvetlen összefüggésben, mégis fő okai a morbiditásnak és mortalitásnak, különösen allogén HPCT esetén.

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek:*

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

*Immunrendszeri betegségek:*

Az akut graft versus host 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. fokú a‑GVHD incidenciája 5% (3/61) volt. Az akut GVHD‑t 3 betegnél értékelték súlyosnak. Krónikus GVHD‑t (c‑GVHD) jelentettek, ha az eset súlyos volt, illetve halálhoz vezetett. Halálozási okként 3 betegnél jelentették.

*Fertőző betegségek és parazitafertőzések:*

A betegek 39%‑ánál (40/103) fordult elő egy vagy több fertőzés, melyek 83%‑át (33/40) enyhe vagy közepes fokúnak értékelték. Pneumonia a betegek 1%‑ánál végzetes (1/103), 3%‑ánál pedig 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 venoocclusiv májbetegség (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), míg az autológ transzplantációs betegek 2,5%‑ánál (1/42) lépett fel. Emelkedett bilirubin (n=3), valamint emelkedett ASAT (n=1) értéket is megfigyeltek. A súlyos szérum hepatotoxicitást mutató fenti 4 beteg közül kettőnek volt diagnosztizált HVOD‑je.

*Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek:*

A buszulfánnal végzett vizsgálatokban egy betegnél tapasztaltak akut respiratorikus distressz szindrómát, amelyet végzetes kimenetelű légzési elégtelenséggel társuló interstitialis tüdőfibrózis követett.

*Gyermekek és serdülők*

A mellékhatásokra vonatkozó információk a gyermekek és serdülők bevonásával, buszulfánnal végzett klinikai vizsgálatból (n=55) származnak. A májat és a légzőrendszert érintő súlyos toxicitásokat a kondicionáló kezelés és a transzplantáció várható következményének tekintették.

*Immunrendszeri betegségek:*

Az akut graft versus host betegség (a‑GVHD) előfordulási gyakoriságát az allogén transzplantáción áteső betegek (n=28) adatai alapján határozták meg. Összesen 14 betegnél (50%) fordult elő a‑GVHD. Az I‑II. fokú a‑GVHD incidenciája 46,4% (13/28), míg a III‑IV. fokú 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.

*Fertőző betegségek és parazitafertőzések:*

Fertőzést (dokumentált vagy nem dokumentált lázas neutropenia) a betegek 89%‑ánál (49/55) tapasztaltak. Enyhe/közepes lázról a betegek 76%‑ánál számoltak be.

*Máj‑, epebetegségek:*

3. fokú transzaminázszint emelkedést a betegek 24%‑nál jelentettek.

Venoocclusiv betegségről (VOD) az autológ transzplantációs betegek 15%‑ánál (4/27), míg az allogén transzplantációs betegek 7%‑ánál (2/28) számoltak be. A megfigyelt VOD esetek nem voltak sem fatálisak, sem súlyosak, és minden esetben rendeződtek.

*Buszulfán fludarabinnal (FB) kombinálva*

*Felnőttek*

A buszulfán és fludarabin (FB) kombináció biztonságossági profilját a RIC sémával végzett klinikai vizsgálatok publikált adataiban jelentett mellékhatások áttekintésével vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban összesen 1574 beteg kapott FB‑t csökkentett intenzitású kondicionáló (RIC) séma szerint a hemopoetikus őssejt‑transzplantáció előtt.

A myelosuppressio és immunszuppresszió a kondicionáló kezelési séma kívánt terápiás hatásai voltak, következésképpen ezeket nem tekintették mellékhatásoknak.

*Fertőző betegségek és parazitafertőzések:*

Fertőzések előfordulása vagy opportunista fertőző ágensek reaktiválódása elsősorban a kondicionáló kezelésben részesülő beteg immunrendszerének állapotát jelzi.

A leggyakoribb fertőző mellékhatások a citomegalovírus (CMV) reaktiváció [tartomány: 30,7‑80,0%], az Epstein‑Barr‑vírus (EBV) reaktiváció [tartomány: 2,3‑61%], bakteriális fertőzések [tartomány: 32,0‑38,9%] és vírusfertőzések [tartomány: 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 fludarabint tartalmazó kondicionáló sémák a fludarabin immunszuppresszív hatása miatt jártak együtt az opportunista fertőzések transzplantáció utáni magasabb előfordulási gyakoriságával. A transzplantáció után 2 héttel jelentkező késői haemorrhagiás cystitis valószínűleg vírusfertőzéssel/reaktivációval hozható összefüggésbe. Haemorrhagiás cystitist, beleértve a vírusfertőzés által kiváltott haemorrhagiás cystitist 16‑18%‑os 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/ relapszus nélküli mortalitást (TRM/NRM) szintén a klinikai vizsgálatok publikált adataiban jelentett mellékhatások áttekintésével vizsgálták. Ennek során azokat a haláleseteket vették figyelembe, amelyek a HPCT utáni másodlagos mellékhatásoknak lehetnek tulajdoníthatóak, és nem függenek össze a malignus haematológiai alapbetegség relapszusával/ progressziójával.

A jelentett TRM/NRM leggyakoribb okai a fertőzés/szepszis, GVHD, pulmonalis kórképek és a szervi elégtelenség voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 ‑ < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 ‑ < 1/100) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A forgalomba hozatal utáni vizsgálatokból származó mellékhatások „nem ismert” előfordulási gyakorisággal szerepelnek a táblázatban.

*Buszulfán ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva*

Az alábbiakban látható azoknak a mellékhatásoknak a felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva, amelyeket felnőtt és gyermek‑, illetve serdülőkorú betegeknél egyaránt jelentettek, és egy elszigetelt esetnél gyakrabban fordultak elő. 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  Lázas neutropenia  Anaemia  Pancytopenia |  |  |  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Allergiás reakciók |  |  |  |
| Endokrin betegségek és tünetek |  |  |  | Hypogonadismus\*\* |
| Anyagcsere‑ és táplálkozási | Étvágytalanság  Hyperglykaemia  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 extraszisz­tolék  Bradycar­dia |  |
| Érbetegségek és tünetek | Hypertonia  Hypotonia  Thrombosis  Vasodilatatio |  | Arteria femoralis thrombosis  Kapillaris szivárgás szindróma |  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Dyspnoe  Epistaxis  Köhögés  Csuklás | Hyperventilatio  Légzési elégtelenség  Alveolaris vérzések  Asthma  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  Sárgaság | Venoocclusiv májbetegség\* |  |  |
| 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  Oligurea | Haematuria  Középsúlyos veseelégtelenség |  |  |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |  |  |  | Korai menopauza  Petefészek‑elégte­lenség\*\* |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Asthenia  Hidegrázás  Láz  Mellkasi fájdalom  Oedema  Generalizált oedema  Fájdalom  Fájdalom vagy gyulladás az injekció helyén  Nyálkahártya‑gyulladás |  |  |  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | Emelkedett  transzaminázszintek  Emelkedett bilirubin  Emelkedett GGT  Emelkedett alkalikus foszfatáz  Súlygyarapodás  Kóros légzési hangok  Emelkedett kreatininszint | Emelkedett vér karbamid nitrogén szint  Csökkent ejekciós frakció |  |  |

\* a venoocclusiv májbetegség gyakoribb gyermekeknél és serdülőknél

\*\* forgalomba hozatal utáni jelentés iv. buszulfánnal kapcsolatban

\*\*\* forgalomba hozatal utáni jelentés orális buszulfánnal kapcsolatban

*Buszulfán fludarabinnal (FB) kombinálva*

A következő táblázatban szereplő összes mellékhatás gyakoriságának meghatározása az olyan publikált klinikai vizsgálatokban megfigyelt legnagyobb előfordulási gyakoriságuk alapján történt, amelyekben RIC sémát alkalmaztak, és a beteget egyértelműen azonosíthatóan FB‑vel kezelték, bármi is volt a buszulfán adagolási rendje és a végpontok. Azokat a mellékhatásokat, amelyeket egy elszigetelt esetnél gyakrabban jelentettek, 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 |  |  | Lázas neutropenia |
| Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypoalbuminaemia  Electrolit zavar  Hyperglykaemia |  | Étvágytalanság |
| Pszichiátriai kórképek |  |  | Izgatottság  Zavart tudatállapot  Hallucináció |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek |  | Fejfájás  Idegrendszeri  betegségek [máshová  nem besorolt] | Agyvérzés  Encephalopathia |
| Szívbetegségek és a  szívvel kapcsolatos  tünetek |  |  | Pitvarfibrilláció |
| Érbetegségek és  tünetek |  | Hypertonia |  |
| 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 | Venoocclusiv májbetegség |  | 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 | Nyálkahártya‑gyulladás |  | 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‑szint  Testtömeg-gyarapodás |

\* forgalomba hozatal utáni jelentés

\*\* beleértve a vírusfertőzés által okozott haemorrhagiás cystitist

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

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 a hemopoetikus őssejt‑transzplantáción kívül nincs más ismert antidotuma. Hemopoetikus őssejt‑transzplantáció hiányában a Buszulfán Accord ajánlott dózisa buszulfán túladagolást jelent. A hematológiai státusz szoros ellenőrzése szükséges, és ha orvosilag indokolt, intenzív 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 Accord túladagolása a dimetilacetamid (DMA) expozíciót is növeli. Emberben a fő 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 általános szupportív kezelésből áll.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: alkil‑szulfonátok, ATC kód: L01AB01

Hatásmechanizmus

A buszulfán erős citotoxikus és kétfunkciós alkilezőszer. Vizes közegben a metánszulfonát‑csoportok felszabadulása karbónium‑ionokat eredményez, melyek képesek alkilálni a DNS‑t, amit a citotoxikus hatás fontos biológiai mechanizmusának vélnek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Buszulfán ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva*

*Felnőttek*

A BuCy2 sémában ciklofoszfamiddal kombinációban, hagyományos allogén és/vagy autológ HPCT előtt alkalmazott buszulfán biztonságosságát és hatásosságát két klinikai vizsgálat alapján dokumentálták (OMC‑BUS‑4 és OMC‑BUS‑3).

Két prospektív, egykarú, nyílt elrendezésű, nem kontrollos fázis II vizsgálatot végeztek haematológiai betegségben szenvedő betegek bevonásával, akiknek a többsége előrehaladott stádiumú betegségben szenvedett.

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 kiújult Hodgkin‑kór vagy non‑Hodgkin lymphoma és myelodysplasiás szindróma.

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

A primer hatásossági paraméterek ezekben a vizsgálatokban a myeloablatio, a transzplantátum megtapadása, a kiújulás és a túlélés voltak.

Mindkét vizsgálatban az összes beteg megkapta a 16 adagból álló buszulfán adagolási rend mind a 16 adagját. Buszulfán okozta mellékhatások miatt egyetlen beteg kezelését sem kellett megszakítani.

Minden betegnél kifejezett myelosupressio lépett fel. A 0,5×109/l‑t meghaladó abszolút neutrofilszám (ANC) eléréséig eltelt idő allogén transzplantált betegeknél (OMC‑BUS‑4) 13 nap (tartomány: 9‑29 nap), autolog traszplantált betegeknél (OMC‑BUS‑3) pedig 10 nap (tartomány: 8‑19 nap) volt. A graft valamennyi értékelhető betegnél megtapadt. Sem primer, sem szekunder graft kilökődés nem fordult elő. Allotranszplantált betegeknél a transzplantációt követő 100 nap elteltével az összhalálozás 13% (8/61), míg a relapszus nélküli halálozás 10% (6/61) volt. Ugyanezen idő alatt az autotranszplantált betegeknél nem fordult elő haláleset.

*Gyermekek és serdülők*

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

A betegek a 4.2. pontban leírtak adagolás szerint kapták a gyógyszert.

Minden betegnél kifejezett myelosupressio lépett fel. Az 0,5×109/l‑t meghaladó abszolút neutrofilszám (ANC) eléréséig eltelt idő allogén transzplantált betegeknél 21 nap (tartomány: 12‑47 nap), autolog traszplantált betegeknél pedig 11 nap (tartomány: 10‑15 nap) volt. A graft valamennyi gyermeknél megtapadt. Sem primer, sem szekunder graft kilökődés nem fordult elő. Az allogén transzplantáción átesett betegek 93%‑a teljes kiméra állapotot mutatott. A transzplantáció utáni első 100 napban és egy évben nem fordult elő a kezelési séma okozta haláleset.

*Buszulfán fludarabinnal (FB) kombinálva*

*Felnőttek*

A fludarabinnal (FB) kombinációban, allogén HPCT előtt alkalmazott buszulfán biztonságosságát és hatásosságát a szakirodalomban publikált 7 olyan vizsgálat áttekintése alapján dokumentálták, amelyekbe 731, myeloid és lymphoid rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő beteget vontak be, és a beszámolók szerint 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/ttkg buszulfán követte, 2 vagy 3 egymást követő napon át. A buszulfán betegenkénti összdózisa 6,4 mg/ttkg és 9,6 mg/ttkg közé esett.

Az FB kombináció kielégítő myeloablatiót tett lehetővé, amely a buszulfán‑infúzió alkalmazási napjai számának változtatása útján, a kondicionálás intenzitásával modulálható. A vizsgálatok többségében a betegek 80‑100%‑ánál a graft 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 fellépése nélkül fennmaradt.

Elérhetővé váltak egy közelmúltban befejezett prospektív, multicentrikus, fázis II vizsgálat adatai, amelyet 80, 18‑65 éves, különféle haematológiai rosszindulatú daganatos betegségekkel diagnosztizált beteg bevonásával végeztek, akik FB (3 nap buszulfán) csökkentett intenzitású kondicionáló séma alkalmazásával végzett allogén vérképzősejt‑transzplantáción (allo‑HCT) estek át. Ebben a vizsgálatban egy kivételével az összes betegnél megtapadt a graft az allo‑HCT után 15 napos medián időtartam elteltével (tartomány: 10‑23 nap). A neutrophil granulocytaszám rendeződésének kumulatív incidenciája a 28. napon 98,8% volt (95% CI, 85,7‑99,9%). A thrombocyták megtapadása az allo‑HCT után 9 napos (tartomány: 1‑16) medián időtartam elteltével jelentkezett.

A 2 éves összesített túlélés (OS) aránya 61,9% (95% CI, 51,1‑72,7%)] volt. A 2 év alatt az NRM kumulatív előfordulása 11,3% volt (95% CI, 5,5‑19,3%), és az allo‑HCT‑ből történő relapszus vagy progresszió 43,8% volt (95CI, 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 vonatkozóan bemutatott adatok oralis buszulfán‑kezelésből származnak.

*Farmakokinetika felnőtteknél*

Felszívódás

Az intravénás buszulfán farmakokinetikáját 124 értékelhető betegnél tanulmányozták, 4 napon keresztül adott összesen 16 dózis 2 órás intravénás infúziót követően. A buszulfán intravénás infúzióban történő beadása után a dózis azonnali és teljes biohasznosulása volt megállapítható. Az oralisan 1 mg/ttkg, illetve intravénásan 0,8 mg/ttkg buszulfánnal kezelt felnőtt betegek plazmakoncentrációit összehasonlítva hasonló expozíciókat észleltek a vérben. Egy 102 beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során a buszulfán‑expozíció kismértékű variabilitását észlelték a betegek között (CV = 21%) és az egyes betegek esetén (CV = 12%).

Eloszlás

A végső Vz eloszlási térfogat 0,62‑0,85 l/ttkg volt.

A cerebrospinalis folyadékban mért buszulfán‑koncentrációk hasonlóak voltak a plazmában mért értékekhez, bár ezek a koncentrációk valószínűleg elégtelenek daganatellenes hatás kifejtéséhez.

A plazmafehérjékhez való reverzibilis kötődés kb. 7% volt, míg az 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 tovább metabolizálódik a májban. A metabolitok egyike sem járul hozzá jelentős mértékben a hatásossághoz vagy a toxicitáshoz.

Elimináció

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

Linearitás

A buszulfán‑expozíció dózisarányos növekedését figyelték meg 1 mg/ttkg‑ig terjedő intravénás buszulfán adagok alkalmazásáig.

Összehasonlítva a napi négy kezelésből álló sémával, a napi egyszeri adagolási sémát magasabb csúcskoncentráció, az egymást követő beadások között a hatóanyag‑akkumuláció hiánya és egy kimosási időszak (keringő buszulfán‑koncentráció nélkül) jellemzi. A szakirodalom áttekintése lehetővé tette a farmakokinetikai adatok – akár ugyanazon vizsgálaton belüli, akár a vizsgálatok közötti – összehasonlítását, melynek során változatlan, a dózistól független farmakokinetikai paramétereket igazoltak az adagolástól vagy az adagolási rendtől függetlenül. Úgy tűnik, hogy az ajánlott intravénás buszulfán‑dózis – akár egyszeri infúzióban (3,2 mg/ttkg), akár 4 részre elosztott infúzióban (0,8 mg/ttkg) alkalmazták – egyenértékű napi plazmaexpozíciót eredményez, 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 mikromol/l×perc alkalmazásonként (egyenértékű napi 3600 és 6000 mikromol/l×perc közötti expozícióval). A 80 mg/ttkg buszulfán napi négyszeri, intravénás alkalmazásával végzett klinikai vizsgálatokban az AUC‑értékek a betegek 90%‑ánál voltak az AUC felső határa (1500 mikromol/l×perc) alatt, és legalább 80%‑uknál voltak a terápiás céltartományon (900‑1500 mikromol/l×perc) belül. Hasonló arányban sikerült elérni a céltartományt intravénás buszulfán 3,2 mg/ttkg‑os adagjának napi egyszeri alkalmazását követően, a 3600‑6000 mikromol/l×perces tartományon belüli napi expozíció mellett.

Speciális betegpopulációk

*Máj‑ vagy vesekárosodás*

A veseműködési zavar intravénás buszulfán‑diszpozícióra kifejtett hatásait nem vizsgálták.

A májfunkciós zavar intravénás buszulfán‑diszpozícióra gyakorolt hatásait szintén nem vizsgálták.

Mindazonáltal a májtoxicitás kockázata ebben a betegcsoportban fokozott lehet.

Hatvan évesnél idősebb betegek intravénás buszulfán‑kezeléséből nyert adatok alapján nem volt bizonyítható az életkor buszulfán‑clearance‑re gyakorolt hatása.

*Gyermekek és serdülők*

Gyermekeknél <6 hónapostól 17 éves korig a clearance folyamatos eloszlást mutatott a 2,52–3,97 ml/perc/ttkg tartományban. A terminális felezési idő 2,24‑tól 2,5 óráig terjedt. A plazmaexpozíció betegek közötti variabilitása 20% alatti, adott betegen belüli variabilitása pedig 10% alatti volt. Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek egy 205 gyermekből álló mintán, amelyben megfelelő volt a betegek eloszlása a testtömeg (3,5‑62,5 kg), valamint a biológiai és a betegségre vonatkozó jellemzők (malignus vagy nem malignus) tekintetében, ezáltal jól reprezentálta a HPCT‑n áteső gyermekek nagyfokú heterogenitását. A vizsgálat azt igazolta, hogy gyermekeknél a buszulfán farmakokinetikai variabilitásáért elsősorban felelős kovariáns a testtömeg, megelőzve a testfelszínt és az életkort. A 4.2 pontban részletezett, gyermekeknek ajánlott adagolással a 9 kg‑ot elérő vagy meghaladó testtömegű gyermekek 70‑90%‑ánál érhető el a terápiás tartomány (900‑1500 mikromol/l×perc). A 9 kg alatti gyermekeknél azonban nagyobb variabilitást tapasztaltak, melynek következtében a gyermekek 60%‑ánál volt elérhető a terápiás tartomány (900‑1500 mikromol/l×perc). A 9 kg alatti gyermekek terápiás tartományt el nem elérő 40%‑a esetében az AUC egyenlő arányban oszlott meg a határértékek alatt, illetve felett, tehát 20% volt 900 mikromol/l×perc alatt és 20% 1500 mikromol/l×perc felett, 1 mg/ttkg 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 gyógyszerszint‑monitorozás) javíthatja a buszulfán célzott hatékonyságát.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések:

Az a tény, hogy a fázis II vizsgálatok során minden betegnél sikerült elérni a graft megtapadását, arra utal, hogy az AUC‑céltartományok megfelelőek. A VOD előfordulása nem volt összefüggésben a túlzott expozícióval. Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggést figyeltek meg a stomatitis és az AUC‑értékek között autológ HPCT‑n áteső betegeknél, valamint a bilirubinszint emelkedése és az AUC‑értékek között az autológ és allogén HPCT‑n áteső betegek összevont elemzése 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). Oralis buszulfán‑kezelésben részesülő betegektől származó sejtekben különféle kromoszómaelváltozásokat figyeltek meg.

A buszulfán olyan vegyületcsoportba tartozik, melyek hatásmechanizmusuk alapján potenciális karcinogének. Humán adatok alapján a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) a buszulfánt a humán karcinogének közé sorolta. A WHO arra a következtetésre jutott, hogy ok-okozati összefüggés van 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 patkányoknál, egereknél és nyulaknál teratogén hatású. A malformációk és rendellenességek között szerepelnek a musculoskeletalis rendszert érintő jelentős elváltozások, 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 dózisai májtoxicitás jeleit idézték elő, elsőként a klinikai enzimek szérumszintjei emelkedtek, amit a májsejtek kórszövettani elváltozásai követtek. Magasabb dózisok májnekrózist válthatnak ki, és egyszeri magas gyógyszerexpozíciókat követően májkárosodás figyelhető meg.

A DMA patkányokban teratogén hatású. A DMA napi 400 mg/ttkg‑os dózisainak organogenezis alatti alkalmazása jelentős fejlődési rendellenességeket idézett elő. Ezek között szerepeltek a szív és/vagy nagyerek súlyos elváltozásai: közös truncus arteriosus ductus arteriosus nélkül, a truncus pulmonalis és a tüdőartériák coarctatiója, a szív intraventriclaris defektusai. Egyéb gyakori elváltozás volt a szájpadhasadék, anasarca, valamint a csigolyák és bordák elváltozásai. A DMA hím és nőstény rágcsálóknál csökkenti a termékenységet. A gesztáció 4. napján adott egyszeri sc. 2,2 g/ttkg‑os dózis a vizsgált hörcsögök 100%‑ánál terminálta a vemhességet. Patkányoknál a DMA 450 mg/ttkg‑os 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.

A Buszulfán Accord beadásához tilos polikarbonát fecskendőt használni.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

18 hónap (injekciós üvegben).

*Hígítást követően*:

Felbontás után a kémiai és fizikai stabilitása 5%‑os glükóz vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium‑klorid oldatos injekcióval végzett hígítást követően bizonyított:

* 4 órán át (beleértve az infúziós időt is) 20 °C–25 ºC‑on tárolva;
* 15 órán át (beleértve az infúziós időt): 2 ºC–8 ºC‑on tárolva, ezt követően 3 órán át   
  20 ºC–25 ºC‑on tartva.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni, amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége.

**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**

Színtelen, I-es típusú injekciós üveg teflon borítású gumidugóval, alumínium kupakkal és lila műanyag védőlappal. Kiszerelések: 10 ml.

Kiszerelés:

1 vagy 8 db, oldatos infúzió készítésére szolgáló 10 ml koncentrátummal töltött injekciós üveget tartalmazó csomag.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

*A Buszulfán Accord elkészítése*

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

Az előkészítés és felhasználás minden lépésénél szigorúan be kell tartani az aszepszis szabályait, lehetőleg vertikális laminárboxot használva.

A többi citotoxikus vegyülethez hasonlóan, a buszulfán oldat elkészítése és kezelése során körültekintően kell eljárni:

* Kesztyű és védőruházat használata javasolt.
* Ha a koncentrátum vagy a hígított buszulfán oldat a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezik, vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

A hígítandó Buszulfán Accord és a hígító oldat mennyiségének kiszámítása

Alkalmazás előtt a Buszulfán Accord‑ot 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium‑klorid oldatos injekcióval vagy 5%‑os glükóz oldatos injekcióval hígítani kell.

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

A Buszulfán Accord és az alkalmazandó hígító oldat mennyiségét Y kg testtömegű beteg esetében az alábbiak szerint kell kiszámítani:

* a Buszulfán Accord mennyisége:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Y (ttkg) × D (mg/kg) | = | „A” ml hígítandó Buszulfán Accord |
| 6 (mg/ml) |

Y: a beteg testtömege kg‑ban (ttkg)

D: a buszulfán dózisa (lásd 4.2 pont).

* A hígító oldat mennyisége:

(„A” ml Buszulfán Accord) × (10) = „B” ml hígító oldat

A végső oldatos infúzió elkészítéséhez hozzá kell adni „A” ml Buszulfán Accord‑ot „B” ml hígító oldathoz (9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium‑klorid oldatos injekció, vagy 5%‑os glükóz oldatos injekció).

Az oldatos infúzió elkészítése

A Buszulfán Accord hígítását egészségügyi szakdolgozónak, steril körülmények között kell elvégeznie.

* Tűvel ellátott, nem‑polikarbonát fecskendőt használva.
* a kiszámított Buszulfán Accord mennyiséget fel 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 Buszulfán Accord‑ot kell a hígító oldathoz adni, és nem fordítva. Tilos a Buszulfán Accord‑ot infúziós zsákba tenni, ha az nem tartalmazza a 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium‑klorid oldatos injekciót, vagy az 5%‑os glükóz oldatos injekciót.
* A hígított oldatot többszöri felfordítással alaposan össze kell keverni.

Hígítás után 1 ml oldatos infúzió 0,5 mg buszulfánt tartalmaz.

A hígított Buszulfán Accord tiszta, színtelen oldat.

*Felhasználási útmutató*

Minden egyes infúzió előtt és után mossa át a behelyezett kanült kb. 5 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium‑klorid oldatos injekcióval vagy glükóz (5%) oldatos injekcióval.

Tilos a gyógyszermaradékot a gyógyszerbeadó csőbe bemosni, mivel a buszulfán gyors infúzióban történő beadását nem vizsgálták, ezért az ilyen alkalmazása nem javasolt.

Az előírt Buszulfán Accord dózis teljes mennyiségét a kondicionáló protokolltól függően 2 vagy 3 óra alatt be kell adni.

Kis mennyiség automata fecskendő alkalmazásával 2 óra alatt adható be. Ebben az esetben kis (0,3‑0,6 ml) töltőtérfogattal rendelkező infúziós szereléket kell használni, amit az aktuális buszulfán‑infúzió beadásának megkezdése előtt fel kell tölteni gyógyszeroldattal, majd át kell mosni 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium‑klorid oldatos injekcióval vagy 5%‑os glükóz oldatos injekcióval.

Más intravénás oldattal együtt tilos a Buszulfán Accord‑ot beadni.

A Buszulfán Accord beadásához tilos polikarbonát fecskendőt használni.

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

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

**Megjegyzés:** ✠✠ (két keresztes)

**Osztályozás: II./3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-nak ga pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Taśmowa 7,

02-677 Varsó,

Lengyelország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

OGYI-T-23035/01 1×10 ml

OGYI-T-23035/02 8×10 ml

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. május 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2022. június 9.