**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Busulfan Teva 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

6 mg buszulfánt tartalmaz 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 Busulfan Teva és az azt követő ciklofoszfamid (BuCy2), kondicionáló kezelésként javallott felnőtt betegeknél hagyományos hemopoetikus őssejt‑transzplantációt (haematopoietic progenitor cell transplantation, HPCT) megelőzően, amennyiben ez a kombináció tűnik a legjobb lehetőségnek.

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

A Busulfan Teva, és az azt követő ciklofoszfamid (BuCy4)- vagy melfalán (BuMel)-kezelés gyermekeknél és serdülőknél kondicionáló kezelésként javallott a hagyományos hemopoetikus őssejt‑transzplantációt megelőzően.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Busulfan Teva alkalmazását a hemopoetikus őssejt‑transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésben jártas orvosnak kell felügyelnie.

A Busulfan Teva a hemopoetikus őssejt‑transzplantáció (HPCT) előtt alkalmazandó.

Adagolás

*Busulfan Teva* *ciklofoszfamiddal vagy melfalánnal kombinálva*

*Felnőttek*

Javasolt dózis és adagolási rend:

* 0,8 mg/testtömegkilogramm (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, ezt legalább 24 órával a 16. Busulfan Teva dózis beadása után kell megkezdeni (lásd 4.5 pont).

*Gyermekek és serdülők (0 és betöltött 18  éves kor között)*

A Busulfan Teva ajánlott dózisai a következők:

| Aktuális testtömeg (kg) | Busulfan Teva 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/testtömegkilogramm (ttkg) ciklofoszfamid‑kezelés (BuCy4) vagy
* 140 mg/m2 melfalán egyszeri alkalmazása (BuMel)

követ, és amit legalább 24 órával a 16. Busulfan Teva dózis beadása után kell megkezdeni (lásd 4.5 pont).

A Busulfan Teva‑t 6 óránként kell alkalmazni kétórás infúzióban, 4 egymást követő napon, összesen 16 dózisban, a ciklofoszfamidot vagy melfalánt és a hemopoetikus őssejt‑transzplantációt (HPCT) megelőzően.

*Idősek*

Ötven évesnél idősebb betegeket (n=23) sikeresen kezeltek buszulfánnal, dózismódosítás nélkül. A buszulfán biztonságosságáról azonban 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).

*Busulfan Teva fludarabinnal (FB) kombinációban*

*Felnőttek*

Javasolt dózis és adagolási rend:

* 30 mg/m2 fludarabin 5 egymást követő napon vagy 40 mg/m2 fludarabin 4 egymást követő napon, napi egyszeri, egyórás infúzióban beadva.
* a Busulfan Teva–t 3,2 mg/ttkg‑os dózisban, napi egyszeri, háromórás infúzióban rögtön a fludarabin után, 2 vagy 3 egymást követő napon kell beadni.

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

Az FB biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

*Idősek*

Az FB adagolási séma alkalmazását kifejezetten az idős betegekre vonatkozóan nem vizsgálták. Ugyanakkor a szakirodalomban több mint ötszáz, 55 éves vagy annál idősebb, FB kondicionáló sémával kezelt betegről számoltak be, akinél hasonló hatásosságot értek el, mint a fiatalabb betegeknél. Dózismódosítás nem volt szükséges.

*Elhízott betegek*

*Felnőttek*

Elhízott betegeknél a korrigált ideális testtömeg alapján számított dózist kell figyelembe venni.

Az ideális testtömeg kiszámítása:

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

Nőknél (ttkg) = 45 + 0,91 × (cm‑ben megadott testmagasság − 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 testtömegindexe (testtömeg kg/testfelület m2) meghaladja a 30 ttkg/m2‑t.

*Vesekárosodásban szenvedő betegek*

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

Ugyanakkor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.8 és 5.2 pont).

*Májkárosodásban szenvedő betegek*

A buszulfánt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

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

Az alkalmazás módja

*Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt*

A Busulfan Teva‑t beadása előtt hígítani kell. Körülbelül 0,5 mg/ml végső koncentrációjú buszulfán-oldatot kell nyerni. A Busulfan Teva‑t centrális vénakanülön keresztül, intravénás infúzióban kell beadni.

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

A Busulfan Teva‑t 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 gyógyszer alkalmazását a Busulfan Teva előtt 12 órával javasolt elkezdeni, és az utolsó adag Busulfan Teva 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).

Hányáscsillapítót a Busulfan Teva első dózisa előtt kell beadni, majd egy állandó menetrend szerint kell folytatni az 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 Busulfan Teva‑kezelés következtében minden betegnél kifejezett myelosuppressio lép fel. Kialakulhat súlyos granulocytopenia, thrombocytopenia, anaemia vagy ezek bármely kombinációja. 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 vörösvértestképzést támogató kezelés, valamint növekedési faktorok, mint pl. granulocyta kolónia stimuláló faktor (G‑CSF) alkalmazandók, amennyiben orvosilag indokolt.

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

Gyermeknél és serdülőknél a transzplantáció utáni átlagosan 3 nap elteltével a betegek 100%‑ánál fordult elő 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 ttkg 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. Hemopoetikus őssejt‑transzplantáció (HSCT) 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 Busulfan Teva‑t fokozott óvatossággal kell alkalmazni.

Májkárosodás

A buszulfánt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Mivel a buszulfán elsősorban a májon keresztül metabolizálódik, elővigyázatosság szükséges, ha a Busulfan Teva‑t meglévő májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák, különösen, ha ez súlyos májkárosodás. 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 Busulfan Teva‑kezelés során súlyos szövődményként felléphet venoocclusiv májbetegség. Fokozott a kockázat azoknál a betegeknél, akik korábban sugárterápiában részesültek, három vagy több kemoterápiás ciklust kaptak, vagy őssejt‑transzplantáción estek át (lásd 4.8 pont).

A buszulfán metabolizmusának esetleges csökkenése miatt különös óvatosság szükséges, ha a Busulfan Teva 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 által okozott szívtamponádot vagy egyéb specifikus szívtoxicitást. Ennek ellenére a Busulfan Teva‑val kezelt betegek szívműködését rendszeresen monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

A buszulfánnal végzett vizsgálatokban egy betegnél akut respiratorikus 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 erre a tüdőproblémára azoknál a betegeknél, akik korábban mediastinalis vagy pulmonalis besugárzást kaptak (lásd 4.8 pont).

A Busulfan Teva‑kezelés során megfontolandó a veseműködés időszakos ellenőrzése (lásd 4.8 pont).

Nagy dózisú buszulfán‑kezelés kapcsán görcsrohamokról számoltak be. Különös elővigyázatosság szükséges, ha a Busulfan Teva ajánlott dózisát olyan betegeknek adják, akiknek kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek. Ezeknek a betegeknek megfelelő antikonvulzív profilaxist kell kapniuk. A felnőttekkel és gyermekekkel végzett vizsgálatokban a buszulfánra vonatkozó adatokat fenitoin vagy benzodiazepinek antikonvulzív profilaxisként adott egyidejű alkalmazása mellett kapták. Ezen antikonvulzív gyógyszereknek a buszulfán farmakokinetikájára kifejtett hatását egy II. fázisú vizsgálatban értékelték (lásd 4.5 pont).

A beteget tájékoztatni kell, hogy fennáll egy második rosszindulatú daganat kialakulásának fokozott kockázata. Humán adatok alapján a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (Agency for Research on Cancer/IARC) humán karcinogén szerként tartja nyilván a buszulfánt. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation/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. A Busulfan Teva‑val kezelt férfiaknak javasolt elkerülniük a gyermeknemzést a kezelés alatt és az azt követő 6 hónapban, és a Busulfan Teva‑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 amenorrhea. 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 nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatot. A felnőttekkel kapcsolatban publikált adatok szerint nagydózisú buszulfánt kapó betegeknél az itrakonazol alkalmazása a buszulfán-clearance csökkenését eredményezheti. Olyan, publikált esetjelentések is vannak, melyek szerint metronidazol alkalmazása után megemelkedett a buszulfán plazmaszintje. A buszulfánnal és itrakonazollal vagy metronidazollal egyidejűleg kezelt betegeket szigorúan monitorozni kell a buszulfán-toxicitás jelei szempontjából.

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

Felnőttekkel végzett, publikált vizsgálatok szerint a ketobemidon (analgetikum) alkalmazása a buszulfán magas plazmaszintjeivel járhat. Ezért a két vegyület együttes alkalmazása esetén különös elővigyázatosság szükséges.

Felnőtteknél a BuCy2 séma alkalmazásakor arról számoltak be, hogy a buszulfán utolsó *per os* beadása és az első ciklofoszfamid dózis között eltelt időtartam befolyásolhatja a toxicitás kialakulását. Azoknál a betegeknél, akiknél az utolsó *per os* 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 kezelési sémát alkalmazó 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 paracetamol a leírások szerint 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).

Azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú orális buszulfánt kapnak, fenitoin párhuzamos szisztémás alkalmazásakor a glutation‑S‑transzferáz indukciója miatti buszulfán‑clearance fokozódásról számoltak be, ugyanakkor nem jelentettek gyógyszerkölcsönhatást, amikor nagy dózisú buszulfánnal együtt benzodiazepineket, mint pl. diazepámot, klonazepámot vagy lorazepámot alkalmaztak görcsrohamok megelőzésére a nagy dózisú buszulfán‑kezelés mellett.

A buszulfánnal kapcsolatos adatok nem igazolták a fenitoin indukciós hatását. A profilaktikus antikonvulzív kezelésnek az intravénás buszulfán‑kezelés farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy II. fázisú vizsgálatban értékelték. Ebben a vizsgálatban 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 korábbi 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.

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.

Nem mutattak ki kölcsönhatást, amikor a buszulfánt 5HT3 antiemetikumokkal, mint pl. ondanszetronnal vagy graniszetronnal kombináltan alkalmazták.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Terhesség

A hemopoetikus őssejt‑transzplantáció (HPCT) ellenjavallt terhes nőknél; ezért a Busulfan Teva terhesség alatt ellenjavallt. Állatkísérletekben reproduktív toxicitást igazoltak (embriofoetális letalitást és malformációkat) (lásd 5.3 pont).

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

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és lealább még 6 hónapig azt követően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a buszulfán és a DMA kiválasztódnak‑e a humán anyatejbe. A buszulfánnal végzett humán vizsgálatokban és állatkísérletekben tapasztalt lehetséges daganatkeltő hatás miatt a buszulfán‑kezelést 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, valamint a visszafordíthatatlan meddőség lehetősége miatt ajánlott tanácsot kérni 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 vele 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 átlagosan eltelt időtartam 4 nap volt mind az autológ, mind az allogén transzplantációs betegeknél. A neutropenia átlagos 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‑, és 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 négy 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‑, és 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:*

A fertőzések előfordulása vagy az 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%, a stomatitis legnagyobb gyakorisága pedig 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) 3,9% és 15,4% közötti gyakorisággal jelentettek.

A transzplantációt követő 100. napig a terápiával 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 mellékhatások miatt következhettek be, és nem függenek össze a malignus hematológiai 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 izolált 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 | RhinitisPharyngitis |  |  |  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | NeutropeniaThrombocytopeniaLázas neutropeniaAnaemiaPancytopenia |  |  |  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Allergiás reakciók |  |  |  |
| Endokrin betegségek és tünetek |  |  |  | Hypo-gonadismus\*\* |
| Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek | ÉtvágytalanságHyperglykaemiaHypocalcaemiaHypokalaemiaHypomagnesaemiaHypophosphatemia | Hyponatraemia |  |  |
| Pszichiátriai kórképek | SzorongásDepresszióÁlmatlanság | Zavartság | DelíriumIdegességHallucinációAgitatio |  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | FejfájásSzédülés |  | GörcsrohamEncephalo-pathiaAgyvérzés |  |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  |  |  | SzürkehályogSzaruhártya elvékonyodásSzemlencsebetegségek\*\*\* |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Tachycardia | ArrhythmiaPitvarfibrillációCardiomegaliaPericardialis folyadékgyülemPericarditis | Ventricularis extraszisztolékBradycardia |  |
| Érbetegségek és tünetek | HypertoniaHypotoniaThrombosisVasodilatatio |  | Arteria femoralis thrombosisaKapillaris szivárgás szindróma |  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | DyspnoeEpistaxisKöhögésCsuklás | HyperventilatioLégzési elégtelenségAlveolaris vérzésekAsthmaAtelectasiaPleurális folyadékgyülem | Hypoxia | Interstitialis tüdőbetegség\*\* |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | StomatitisHasmenésHasi fájdalomHányingerHányásDyspepsiaAscitesSzékrekedésAnus discomfort | HaematemesisIleusOesophagitis | Gastrointes-tinalis vérzés |  |
| Máj‑ és epebetegségek, illetve tünetek | HepatomegaliaIcterus | Venoocclusiv májbetegség\* |  |  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | BőrkiütésPruritusAlopecia | BőrhámlásErythemaPigmentációs zavar |  |  |
| A csont‑ és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | MyalgiaHátfájásArthralgia |  |  |  |
| Vese‑ és húgyúti betegségek és tünetek | DysuriaOligurea | HaematuriaKözepesen súlyos veseelégtelenség |  |  |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |  |  |  | Korai menopauzaPetefészek-elégtelenség\*\* |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | AstheniaHidegrázásLázMellkasi fájdalomOedemaGeneralizált oedemaFájdalomFájdalom vagy gyulladás az injekció helyénNyálkahártya-gyulladás |  |  |  |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | EmelkedetttranszaminázszintekEmelkedett bilirubinEmelkedett GGTEmelkedett alkalikus foszfatázTesttömeg-növekedésKóros légzési hangokEmelkedett kreatininszint | Emelkedett vér karbamid nitrogén szintCsökkent ejekciós frakció |  |  |

\* a venoocclusiv májbetegség gyakoribb gyermekeknél és serdülőknél

\*\* a forgalomba hozatal után jelentették, iv. buszulfánnal kapcsolatban

\*\*\* a forgalomba hozatal után jelentették orális buszulfánnal kapcsolatban

*Buszulfán fludarabinnal (FB) kombinálva*

A következő táblázatban szereplő minden egyes 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 izolált esetnél gyakrabban jelentettek, az alábbi táblázat tartalmazza szervrendszer és gyakoriság szerint csoportosítva.

| Szervrendszer | Nagyon gyakori | Gyakori | Nem ismert\* |
| --- | --- | --- | --- |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | VírusfertőzésCMV reaktiválódásEBV reaktiválódásBakteriális fertőzés | Invazív gombás fertőzésTüdőfertőzés | AgytályogCellulitisSepsis |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeribetegségek és tünetek |  |  | Lázas neutropenia |
| Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek | HypoalbuminaemiaElektrolitzavarHyperglykaemia |  | Étvágytalanság |
| Pszichiátriai kórképek |  |  | AgitatioZavart tudatállapotHallucináció |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek |  | FejfájásIdegrendszeri betegségek [máshovánem besorolt] | AgyvérzésEncephalopathia |
| 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 | HányingerHányásHasmenésStomatitis |  | Gastrointestinalis vérzésFog-hypoplasia\* |
| Máj‑ és epebetegségek, illetve tünetek | Venoocclusiv májbetegség |  | IcterusMájbetegségek |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | Bőrkiütés |  |
| Vese‑ és húgyútibetegségek és tünetek | Haemorrhagiás cystitis\*\* | Vesebetegség | Oliguria |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Nyálkahártya‑gyulladás |  | GyengeségOedemaFájdalom |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | Emelkedett transzaminázszintEmelkedett bilirubinszint Emelkedett alkalikus foszfatázszint | Emelkedett kreatinin | A vér emelkedett laktát‑dehidrogenáz szintjeA vér emelkedett húgysavszintjeA vér emelkedett karbamidszintjeEmelkedett GGT‑szintTesttömeg-növekedés |

\* a forgalomba hozatal után jelentették

\*\* 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 Busulfan Teva ajánlott adagja buszulfán túladagolást jelentene. A hematológiai státusz szoros monitorozása 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 a buszulfán túladagolása a dimetilacetamid (DMA) expozíciót is növeli. Emberben a fő toxikus hatások a hepatotoxicitás és a központi idegrendszeri (CNS) 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 II. fázisú vizsgálatot végeztek hematológiai betegségben szenvedő betegek bevonásával, akiknek a többsége előrehaladott stádiumú betegségben szenvedett.

A betegségek között szerepelt akut leukaemia első remisszió után, első vagy további relapszusban, magas rizikójú első remisszió, vagy az indukció sikertelensége; krónikus myeloid leukaemia 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 két napon át, naponta egyszer 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 által okozott 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), autológ 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 össz-halálozás 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 leírt 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), autológ 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 által okozott 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 össz‑dózisa 6,4 mg/ttkg és 9,6 mg/ttkg közötti volt.

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.

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

A 2 éves össz-túlélés (OS) aránya 61,9% (95%-os CI, 51,1‑72,7%)] volt. A 2 év alatt a relapszus nélküli mortalitás (NRM) kumulatív 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 buszulfán farmakokinetikai tulajdonságait. A biotranszformációra és eliminációra vonatkozóan bemutatott adatok oralis buszulfán‑kezelésből származnak.

*Farmakokinetika felnőtteknél*

Felszívódás

Az intravénás buszulfán farmakokinetikáját 124, értékelhető betegnél vizsgálták, 4 napon keresztül, összesen 16 dózisban adott 2 órás intravénás infúziót követően. Az intravénás infúzióban beadott buszulfán dózis azonnali és teljes biohasznosulása volt megállapítható. Hasonló expozíciókat észleltek a vérben, amikor az orálisan 1 mg/ttkg, illetve intravénásan 0,8 mg/ttkg buszulfánnal kezelt felnőtt betegek plazmakoncentrációit hasonlították össze. Egy, 102 beteg bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés során a betegek között és az egyes betegeken belül a buszulfán‑expozíció kismértékű variabilitását észlelték (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 a daganatellenes hatás kifejtéséhez.

A plazmafehérjékhez való reverzíbilis kötődés kb. 7% volt, míg az irreverzíbilis 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 48 óra alatt ürül ki a vizelettel, melyből 1% változatlan buszulfán formájában. A széklettel történő ürülés elhanyagolható. A nem teljes kiürülést az irreverzíbilis 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.

A napi négy kezelésből álló sémával összehasonlítva, 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 betegeken belüli variabilitással. Ennek eredményeként az intravénás buszulfán AUC-kontroll a terápiás ablakon belül nem módosult, és a két kezelési séma között hasonló célzott hatékonyságot igazoltak.

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%‑nál voltak a terápiás céltartományon (900‑1500 mikromol/l•perc) belül. Hasonló arányban sikerült elérni a céltartományt intravénás buszulfán 3,2 mg/kg‑os adagjának napi egyszeri alkalmazását követően, a 3600‑6000 mikromol/l•perc tartományon belüli napi expozíció mellett.

Különleges betegcsoportok

*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 2,24‑2,5 óra között volt.

A plazma-expozíció betegek közötti variabilitása 20% alatti, adott betegen belüli variabilitása pedig 10% alatti volt. Populációs farmakokinetikai elemzést végeztek egy 205 gyermekből álló kohorszon, amelyben megfelelő volt a betegek eloszlása a testtömeg (3,5‑62,5 ttkg), valamint a biológiai és a betegségre vonatkozó jellemzők (malignus vagy nem malignus) tekintetében, ezáltal jól reprezentálta a HPCT‑n áteső gyermekek nagyfokú heterogenitását. Ez 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 ttkg‑ot elérő vagy meghaladó testtömegű gyermekek 70‑90%‑ánál érhető el a terápiás tartomány (900‑1500 mikromol/l•perc). A 9 ttkg alatti gyermekeknél azonban nagyobb variabilitást tapasztaltak, melynek következtében a gyermekek 60%‑ánál volt elérhető a terápiás tartomány (900‑1500 mikromol/l•perc). A 9 ttkg 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 ttkg 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 II. fázisú 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). Orális buszulfán‑kezelésben részesülő betegektől származó sejtekben különféle kromoszóma elváltozásokat figyeltek meg.

A buszulfán olyan vegyületcsoportba tartozik, amely hatásmechanizmusa alapján potenciális karcinogén. Humán adatok alapján a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) a buszulfánt a humán karcinogének közé sorolta. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) arra a következtetésre jutott, hogy ok-okozati összefüggés van a buszulfán‑expozíció és a rák között. Állatkísérleti adatok alátámasztják a buszulfán karcinogén potenciálját. Az egereknek beadott intravénás buszulfán szignifikánsan növelte a thymus‑ és petefészekrák előfordulási gyakoriságát.

A buszulfán patkányoknál, egereknél és nyulaknál teratogén hatású. A malformációk és rendellenességek között szerepelnek a musculoskeletalis rendszert érintő jelentős elváltozások, a testtömeg 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 coarctatioója, 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 Busulfan Teva beadásához inkompatibilitás miatt tilos bármilyen polikarbonát-tartalmú infúziós szereléket használni.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Injekciós üveg: 24 hónap

Hígított oldat:

Felbontást követően a készítmény kémiai és fizikai stabilitása 5%-os glükóz infúziós oldattal vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid infúziós oldattal történt hígítás után, felhasználásra kész állapotban bizonyított:

- 8 órán át (beleértve az infúziós időt is), 20°C ± 5ºC-on tárolva.

- 12 órán át, 2ºC - 8ºC-on tárolva, ezt követően 3 órán át 20ºC ± 5ºC-on tartva (beleértve az infúziós időt is).

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni, kivéve amikor a felbontás/hígítás módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát.  Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, de az nem haladhatja meg a fentebb részletezett feltételeket.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C– 8°C) tárolandó.

A hígított oldat nem fagyasztható!

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

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, színtelen, (I-es típusú) injekciós üvegben, Flurotec műgyanta borítással ellátott butil gumidugóval, alumínium fémkupakkal és prolipropilén védőlappal lezárva.

8 db (2 tálcán egyenként 4) injekciós üveget tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

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

*A Busulfan Teva 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 Busulfan Teva vagy a hígított Busulfan Teva oldat a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezik, vízzel azonnal alaposan le kell mosni.

A hígítandó Busulfan Teva és a hígító oldat mennyiségének kiszámítása

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

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

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

* A Busulfan Teva mennyisége:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Y(ttkg) × D(mg/ttkg) | = | „A” ml hígítandó Busulfan Teva |
| 6 (mg/ml) |

Y: a beteg testtömege kg‑ban (ttkg)

D: a buszulfán dózisa (lásd 4.2 pont).

* A hígító oldat mennyisége:

(„A” ml Busulfan Teva) × (10) = „B” ml hígító oldat

A végleges oldatos infúzió elkészítéséhez „A” ml Busulfan Teva‑t hozzá kell adni „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 Busulfan Teva elkészítését egészségügyi szakdolgozónak, steril körülmények között kell elvégeznie, tűvel ellátott, nem‑polikarbonát fecskendőt használva.

* a kiszámított Busulfan Teva mennyiséget fel kell szívni az injekciós üvegből,
* a fecskendő tartalmát bele kell adagolni az infúziós zsákba (vagy fecskendőbe), amely már tartalmazza a kiválasztott hígító oldat kiszámolt mennyiségét. Mindig a Busulfan Teva‑t kell a hígító oldathoz adni, és nem fordítva. Tilos a Busulfan Teva‑t 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 tartalmazó zsákot többszöri fel-le forgatással alaposan össze kell keverni.

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

A hígított Busulfan Teva tiszta, színtelen oldat.

*Alkalmazási útmutató*

A felvezetett kanült minden egyes infúzió előtt és után át kell mosni, 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 Busulfan Teva gyors infúzióban történő beadását nem vizsgálták, ezért az ilyen alkalmazása nem javasolt.

Az előírt Busulfan Teva 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.

A Busulfan Teva‑t tilos más intravénás oldattal együtt beadni.

A Busulfan Teva beadásához tilos bármilyen polikarbonát-tartalmú infúziós szereléket 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**

Teva Gyógyszergyár Zrt.

4042 Debrecen

Pallagi út 13.

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

OGYI-T-23392/01 8x (2x4) injekciós üveg

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. június 1.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2021. március 21.