

UPUTSTVO ZA LEK

Busulfan Fresenius Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju
busulfan

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Busulfan Fresenius Kabi i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Busulfan Fresenius Kabi
3. Kako se primenjuje lek Busulfan Fresenius Kabi
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Busulfan Fresenius Kabi
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Busulfan Fresenius Kabi i čemu je namenjen

Ovaj lek sadrži aktivnu supstancu koja se zove busulfan koja pripada grupi lekova koji se nazivaju alkilirajući agensi. Busulfan uništava postojeću koštanu srž pre transplantacije (presađivanja).

Lek Busulfan Fresenius Kabi se koristi kod odraslih, novorođenčadi, dece i adolescenata kao **terapija pre transplantacije**.

Kod odraslih lek Busulfan Fresenius Kabi se primenjuje u kombinaciji sa ciklofosamidom ili fludarabinom.

Kod novorođenčadi, dece i adolescenata ovaj lek se primenjuje u kombinaciji sa ciklofosamidom ili melfalanom.

Ovaj lek ćete primiti kao pripremu pre transplantacije koštane srži ili hematopoetskih progenitorskih ćelija.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Busulfan Fresenius Kabi

Lek Busulfan Fresenius Kabi ne smete primiti:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na busulfan ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ukoliko ste trudni ili mislite da ste možda trudni.

Upozorenja i mere opreza

Lek Busulfan Fresenius Kabi je snažan, citotoksičan lek koji dovodi do izrazitog smanjenja broja krvnih ćelija. Uz preporučeno doziranje, to je željeno dejstvo. Zbog toga će se sprovesti pažljivi nadzor.

Moguće je da upotreba leka Busulfan Fresenius Kabi može da poveća opasnost od oboljevanja od druge maligne bolesti u budućnosti. Obavestite svog lekara:

- ako imate oboljenje jetre, bubrega, srca ili pluća,
- ako ste ranije imali epileptičke napade,
- ako trenutno uzimate druge lekove.

Slučajevi formiranja krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima mogu da se pojave nakon transplantacije hematopoetskih ćelija (HCT), ukoliko primete velike doze ovog leka u kombinaciji sa drugim lekovima.

Drugi lekovi i lek Busulfan Fresenius Kabi

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući lekove koji se mogu kupiti bez lekarskog recepta. Lek Busulfan Fresenius Kabi može da stupa u interakciju sa drugim lekovima.

Naročito je potreban oprez ako upotrebljavate itrakonazol i metronidazol (koriste se za lečenje određenih tipova infekcija) ili ketobemidon (koristi se za ublažavanje bola) jer to može da poveća neželjena dejstva.

Potreban je poseban oprez ukoliko se paracetamol koristi tokom 72 sata pre primene ovog leka ili se koristi istovremeno sa lekom Busulfan Fresenius Kabi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primite lek Busulfan Fresenius Kabi. Žene ne smeju da budu trudne tokom lečenja lekom Busulfan Fresenius Kabi i do 6 meseci nakon lečenja.

Pre početka terapije lekom Busulfan Fresenius Kabi, žene moraju da prestanu sa dojenjem.

Moraju se primeniti odgovarajuće mere kontracepcije kada bilo koji od partnera prima lek Busulfan Fresenius Kabi.

Moguće je da nakon lečenja ovim lekom više nećete moći da zatrudnite (može da izazove neplodnost). Ako ste zabrinuti da li ćete moći da imate decu, razgovarajte sa svojim lekarom pre lečenja. Lek Busulfan Fresenius Kabi može takođe da uzrokuje simptome menopauze i kod preadolescentnih devojaka može da spreči početak puberteta.

Muškarcima lečenima ovim lekom ne preporučuje se da planiraju potomstvo tokom i do 6 meseci nakon lečenja.

3. Kako se primenjuje lek Busulfan Fresenius Kabi

Doziranje i primena:

Doza leka Busulfan Fresenius Kabi biće izračunata u skladu sa Vašom telesnom masom.

Kod odraslih:

Lek Busulfan Fresenius Kabi u kombinaciji sa ciklofosfamidom:

- Preporučena doza leka Busulfan Fresenius Kabi je 0,8 mg/kg
- Svaka infuzija traje 2 sata
- Lek Busulfan Fresenius Kabi će se primenjivati svakih 6 sati tokom 4 uzastopna dana pre transplantacije.

Lek Busulfan Fresenius Kabi u kombinaciji sa fludarabinom

- Preporučena doza leka Busulfan Fresenius Kabi je 3,2 mg/kg
- Svaka infuzija traje 3 sata.
- Lek Busulfan Fresenius Kabi će se primenjivati jednom dnevno tokom 2 ili 3 uzastopna dana pre transplantacije.

Kod novorođenčadi, dece i adolescenata (0 do 17 godina):

Preporučena doza leka Busulfan Fresenius Kabi u kombinaciji sa ciklofosfamidom ili melfalanom određuje se na osnovu Vaše telesne mase i može biti između 0,8 i 1,2 mg/kg.

Lekovi koji se primaju pre leka Busulfan Fresenius Kabi:

Pre primanja leka Busulfan Fresenius Kabi, dobićete sledeće lekove:

- antikonvulzivne lekove za sprečavanje epileptičnih napada (fenitoin ili benzodiazepine) i
- antiemetike za sprečavanje povraćanja.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji primaju ovaj lek.

Ozbiljna neželjena dejstva:

Najozbiljnija neželjena dejstva tokom lečenja lekom Busulfan Fresenius Kabi ili postupka transplantacije mogu da uključuju smanjenje broja krvnih ćelija u krvotoku (željeno dejstvo leka radi pripreme za transplantaciju), infekciju, poremećaje jetre uključujući začepljenje vene jetre, reakciju graft protiv domaćina (transplantat napada Vaše telo) i plućne komplikacije. Odmah obavestite lekara ukoliko primetite bilo koji od navedenih simptoma. Vaš lekar će redovno da kontroliše Vašu krvnu sliku i enzime jetre kako bi otkrio i lečio te događaje.

Ostala neželjena dejstva mogu da uključuju:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Krv: smanjenje krvnih ćelija (crvenih i belih) i trombocita u krvotoku. **Infekcije.** **Nervni sistem:** nesаница, uznemirenost, vrtoglavica i depresija. **Ishrana:** gubitak apetita, smanjenje koncentracije magnezijuma, kalcijuma, kalijuma, fosfata, albumina u krvi i povećanje koncentracije šećera u krvi. **Srce:** ubrzanje srčanog ritma, povećanje ili smanjenje krvnog pritiska, vazodilatacija (širenje krvnih sudova) i krvni ugrušci. **Disanje:** nedostatak vazduha, curenje nosa (rinitis), bol u grlu, kašalj, štucanje, krvarenje iz nosa, neuobičajeni zvukovi pri disanju. **Sistem organa za varenje:** mučnina, zapaljenje sluzokože usta, povraćanje, bol u stomaku, proliv, otežano pražnjenje creva, otežano varenje hrane, nelagoda u anusu, nakupljanje tečnosti u stomaku. **Jetra:** uvećana jetra, žutica, začepljenje vene jetre. **Koža:** osip, svrab, gubitak kose. **Mišići i kosti:** bol u leđima, mišićima i zglobovima. **Bubrezi:** povećanje uklanjanja kreatinina, nelagodnost pri mokrenju, smanjeno izlučivanje urina i krv u urinu. **Opšte:** povišena telesna temperatura, glavobolja, slabost, drhtavica, bol, alergijska reakcija, edem, opšta bol ili zapaljenje na mestu primene injekcije, bol u grudima, zapaljenje sluzokože. **Ispitivanja:** povećane vrednosti enzima jetre, povećanje telesne mase.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Nervni sistem: zbunjenost, poremećaji nervnog sistema. **Ishrana:** niska koncentracija natrijuma u krvi. **Srce:** promene i poremećaji srčanog ritma, zadržavanje tečnosti ili zapaljenje oko srca, smanjeni izlazni volumen srca. **Disanje:** ubrzanje ritma disanja, poremećaj disanja, alveolarno krvarenje, astma, kolaps manjih delova pluća, tečnost oko pluća. **Sistem organa za varenje:** zapaljenje sluzokože jednjaka, paraliza creva, povraćanje krvi. **Koža:** promena boje kože, crvenilo kože, ljuštenje kože. **Bubrezi:** povećanje azotovih jedinjenja u krvotoku, umerena bubrežna insuficijencija (slabost), poremećaj funkcije bubrega.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

Nervni sistem: delirijum, nervoza, halucinacije, nemir, poremećaj u funkcionisanju mozga, krvarenje u mozgu i epileptični napadi. **Srce:** ugrušci u femoralnoj arteriji, ubrzan rad srca, usporan rad srca, difuzan gubitak tečnosti iz kapilara (malih krvnih sudova). **Disanje:** smanjenje kiseonika u krvi. **Sistem organa za varenje:** krvarenje u želucu i/ili crevu.

Nepoznata učestalost (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaj funkcije polnih žlezda.

Poremećaji sočiva uključujući zamućenost sočiva oka (katarakta) i zamagljen vid (istanjivanje rožnjače).

Simptomi menopauze i ženska neplodnost.

Apsces mozga, zapaljenje kože, opšta infekcija.

Poremećaji funkcije jetre.

Povećanje vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi.

Povećanje vrednosti mokraćne kiseline i uree u krvi.

Nepotpun razvoj zuba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Busulfan Fresenius Kabi

Čuvati lek van vidokrug a i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Busulfan Fresenius Kabi posle isteka roka upotrebe naznačenog na nalepnici staklene bočice i kartonskoj kutiji nakon oznake „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C).

Uslovi čuvanja nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost prilikom primene nakon razblaživanja u 5%-tnom rastvoru glukoze ili rastvoru natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju pokazana je za 8 sati (uključujući vreme primene infuzije) nakon razblaživanja ako se čuva na temperaturi od 25°C ± 2°C ili 12 sati nakon razblaživanja ako se čuva na temperaturi 2°C - 8°C nakon čega se čuva 3 sata na temperaturi od 25°C ± 2°C (uključujući vreme primene infuzije).

Ne zamrzavati razblažen rastvor.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Busulfan Fresenius Kabi

- Aktivna supstanca je busulfan.

Jedan mililitar koncentrata sadrži 6 mg busulfana (60 mg busulfana u 10 mL koncentrata). Jedan mililitar rastvora nakon razblaživanja sadrži 0,5 mg busulfana.

- Pomoćne supstance su dimetilacetamid i makrogol 400.

Kako izgleda lek Busulfan Fresenius Kabi i sadržaj pakovanja

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan, viskoz an rastvor.

Unutrašnje pakovanje je providna staklena bočica (tip I) koja sadrži 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju u sa gumenim zatvaračem presvučenim teflonom i aluminijumskim "flip-off" zaštitnim zatvaračem. Bočica je omotana toploskupljajućom plastičnom folijom.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 8 intermedijernih pakovanja u kojim se nalazi po 1 staklena bočica sa 10 mL koncentrata za rastvor za infuziju (8 x 10 mL) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Omladinskih brigada 88b, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH

Pfingstweide 53
Friedberg, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Januar, 2023.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02425-20-001 od 11.01.2023.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

UPUTSTVO ZA PRIPREMU LEKA Busulfan Fresenius Kabi

Busulfan Fresenius Kabi, 6 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

busulfan

Pročitajte ovo uputstvo pre pripreme i primene leka Busulfan Fresenius Kabi

1. OPIS PROIZVODA

Lek Busulfan Fresenius Kabi je bistar, bezbojan viskoznan rastvor koji se nalazi u providnoj staklenoj bočici (staklo tip I) zapremine 10 mL. Lek Busulfan Fresenius Kabi se pre primene mora razblažiti.

2. PREPORUKE ZA BEZBEDNO RUKOVANJE

Sve procedure prenosa zahtevaju strogu primenu aseptičkih tehnika, po mogućnosti upotrebu zaštitne komore sa vertikalnim laminarnim strujanjem vazduha.

Kao i sa drugim citotoksičnim supstancama potreban je oprez prilikom rukovanja rastvorom busulfana i njegove pripreme:

- Preporučuje se upotreba rukavica i zaštitne odeće.
- Ako koncentrat ili razblaženi rastvor busulfana dođe u dodir sa kožom ili sluzokožom, odmah ih temeljno isperite vodom.

Proračun količine leka Busulfan Fresenius Kabi koju je potrebno razblažiti i količine rastvora

Pre upotrebe, lek Busulfan Fresenius Kabi se mora razblažiti rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili rastvorom 5%-tne glukoze za injekciju.

Količina rastvarača mora biti 10 puta veća od zapremine leka Busulfan Fresenius Kabi, što će osigurati konačnu koncentraciju busulfana od približno 0,5 mg/mL. Na primer:

Količina leka Busulfan Fresenius Kabi i rastvarača koji se moraju primeniti izračunavaju se na sledeći način: za pacijenta sa telesnom masom Y kg:

- Količina leka Busulfan Fresenius Kabi:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/mL)}} = A \text{ mL leka Busulfan Fresenius Kabi koji je potrebno razblažiti}$$

Y: telesna masa pacijenta u kg

D: doza busulfana (videti odeljak 4.2)

- Količina rastvarača:

$$(A \text{ mL leka Busulfan Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ mL rastvarača}$$

Za pripremu finalnog rastvora za infuziju, dodajte (A) mL leka Busulfan Fresenius Kabi u (B) mL rastvarača (rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili 5%-tni rastvor glukoze za injekciju)

Priprema rastvora za infuziju

- Lek Busulfan Fresenius Kabi mora pripremiti zdravstveni radnik koristeći se sterilnim tehnikama prenosa. Koristeći nepolikarbonatni špric sa iglom:
 - iz bočice se mora izvući izračunata zapremina leka Busulfan Fresenius Kabi.
 - sadržaj šprica mora se ubrizgati u intravensku kesu (ili špric) koja već sadrži izračunatu količinu odabranog rastvarača. Lek Busulfan Fresenius Kabi se uvek mora dodati rastvaraču, a ne rastvarač u koncentrat. Lek Busulfan Fresenius Kabi se ne sme unositi u intravensku kesu koja ne sadrži rastvarač natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili 5%-tni rastvor glukoze za injekciju.
- Razblaženi rastvor mora se temeljno promešati okretanjem nekoliko puta.

Nakon razblaživanja 1 mL rastvora za infuziju sadrži 0,5 mg busulfana.

Razblaženi lek Busulfan Fresenius Kabi je bistar, bezbojan rastvor.

Uputstvo za upotrebu

Pre i nakon svake primene infuzije isperite uvedeni kateter sa približno 5 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili rastvora glukoze (5%) za injekciju.

Preostali lek u cevima za primenu ne sme se ispirati jer brza infuzija busulfana nije testirana i ne preporučuje se.

Ukupna propisana doza busulfana mora se primeniti tokom dva ili tri sata, zavisno od protokola kondicioniranja.

Manje zapremine se mogu primenjivati tokom 2 sata pomoću električnih špriceva. U ovom slučaju, potrebno je primenjivati infuzijske setove sa minimalnim prostorom za ubrizgavanje (tj. 0,3-0,6 mL), napuniti rastvorom leka pre početka stvarne primene busulfana i potom isprati rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju ili rastvorom glukoze (5%) za injekciju.

Busulfan se ne sme primenjivati istovremeno sa drugom intravenskim rastvorom.

Polikarbonatni špricevi se ne smeju upotrebljavati za primenu busulfana.

Ovaj lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu.

Sme se primenjivati samo bistar rastvor bez ikakvih čestica.

Uslovi čuvanja

Neotvorene bočice:

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C).

Nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost prilikom primene nakon razblaživanja u 5%-tnom rastvoru glukoze ili 0,9%-tnom (9 mg/mL) rastvoru natrijum-hlorida za injekciju, pokazana je za:

- 8 sati (uključujući vreme primene infuzije) nakon razblaživanja ako se čuva na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 12 sati nakon razblaživanja ako se čuva na temperaturi $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ nakon čega se čuva 3 sata na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (uključujući vreme primene infuzije).

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba primeniti odmah nakon razblaživanja.

Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od gore navedenih uslova, kada je razblaživanje sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

Ne zamrzavati razblaženi rastvor.

3. POSTUPAK PRAVILNOG ODLAGANJA

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima za citotoksične lekove.