

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna (*busulfanum*) (60 mg/10 ml).

Pēc atšķaidīšanas: 1 ml šķīduma satur 0,5 mg busulfāna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains, viskozs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Busulfāns ar tam sekojošu ciklofosfamīdu (BuCy2) ir indicēts sagatavojošai terapijai pirms standarta asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (*haemotopoietic progenitor cell transplantation* – HPCT) pieaugušajiem, kad kombinētā terapija tiek uzskatīta par vislabāko iespējamo izvēli.

Busulfāns pēc fludarabīna (FB) lietošanas ir indicēts sagatavojošai terapijai pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT) pieaugušajiem, kas ir kandidāti samazinātas intensitātes sagatavojošās (RIC) terapijas saņemšanai.

Busulfāns ar tam sekojošu ciklofosfamīdu (BuCy4) vai melfalānu (BuMel) ir indicēts sagatavojošai terapijai pirms standarta asinsrades cilmes šūnu transplantācijas pediatriskiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Busulfāna ievadīšana jāveic speciālista uzraudzībā, kam ir pieredze sagatavojošās terapijas ordinēšanā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

Busulfānu nozīmē pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT).

Devas

Busulfāns kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalānu

Pieaugušie

Ieteicamā deva un ievadīšanas shēma ir:

- 0,8 mg/kg ķermeņa masas (ĶM) busulfāna divu stundu ilgas infūzijas veidā ar 6 stundu intervālu 4 dienas pēc kārtas, kopumā 16 devas;
- ar sekojošu ciklofosfamīda ievadīšanu devā 60 mg/kg ķermeņa masas 2 dienas, uzsākot vismaz 24 stundas pēc sešpadsmitās busulfāna devas ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (0-17 gadi)

Ieteicamā busulfāna deva ir:

<u>Faktiskā ķermeņa masa (kg)</u>	<u>Busulfāna deva (mg/kg)</u>
< 9	1,0
no 9 līdz < 16	1,2
no 16 līdz 23	1,1
no > 23 līdz 34	0,95
> 34	0,8

Šai terapijai seko:

- 4 ciklofosfamīda cikli (BuCy4) devā 50 mg/kg ķermeņa masas (KM) vai
- vienreizēja melfalāna (BuMel) ievadīšana devā 140 mg/m², ko uzsāk vismaz 24 stundas pēc sešpadsmitās busulfāna devas ievadīšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Busulfānu ievada divu stundu ilgas infūzijas veidā ik pēc 6 stundām 4 dienas pēc kārtas (kopumā 16 devas) pirms ciklofosfamīda vai melfalāna ievadīšanas un asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT).

Gados vecāki pacienti

Pacienti, kuri ir vecāki par 50 gadiem (n=23), ir sekmīgi ārstēti ar busulfānu bez devu pielāgošanas. Tomēr pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem, par busulfāna drošu lietošanu pieejama tikai ierobežota informācija. Gados vecākiem pacientiem ieteicama tā pati deva (skatīt 5.2. apakšpunktu), kas pieaugušajiem (< par 50 gadiem).

Busulfāns kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Pieaugušie

Rekomendētā deva un ievadīšanas režīms:

- fludarabīns vienu reizi dienā ievadāmas vienu stundu ilgas vienas infūzijas veidā ar devu 30 mg/m² 5 dienas pēc kārtas vai devu 40 mg/m² 4 dienas pēc kārtas;
- busulfāns vienu reizi dienā ievadāmas trīs stundu ilgas vienas infūzijas veidā ar devu 3,2 mg/kg uzreiz pēc 2 vai 3 secīgu fludarabīna devu ievadīšanas.

Pediatriskā populācija (0-17 gadi)

FB drošums un efektivitāte, lietojot pediatriiskajā populācijā, nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

FB ievadīšanas režīms nav īpaši pētīts gados vecākiem pacientiem. Tomēr FB sagatavojošās terapijas publikācijās tika ziņots par vairāk nekā 500 pacientiem 55 gadu vecumā vai vecākiem, kam efektivitātes rezultāti bija līdzīgi kā jaunākiem pacientiem. Devas pielāgošana netika uzskatīta par nepieciešamu.

Pacienti ar palielinātu ķermeņa masu

Pieaugušie

Pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu devu ieteicams aprēķināt, pamatojoties uz koriģēto ideālo ķermeņa masu (*adjusted ideal body weight – AIBW*).

Ideālā ķermeņa masa (*ideal body weight – IBW*) tiek aprēķināta šādi:

Ideālā ķermeņa masa vīriešiem (kg)=50 + 0,91 x (augums cm – 152);

Ideālā ķermeņa masa sievietēm (kg)=45 + 0,91 x (augums cm – 152).

Koriģētā ideālā ķermeņa masa (AIBW) tiek aprēķināta šādi:
 $AIBW = IBW + 0,25 \times (\text{faktiskā ķermeņa masa} - IBW)$.

Pediatriskā populācija

Līdz brīdim, kad būs pieejams vairāk informācijas, zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem ar palielinātu ķermeņa masu, kuru ķermeņa masas indekss: masa (kg)/garums $m^2 > 30 \text{ kg/m}^2$.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti, tomēr tā kā busulfāna ekskrecija ar urīnu ir vidēji izteikta, devas pielāgošana šādiem pacientiem nav ieteicama. Tomēr ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Busulfāns nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ieteicams ievērot piesardzību, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Busulfāns paredzēts intravenozai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles pirms lietošanas jāatšķaida. Busulfāna galīgajai koncentrācijai jābūt aptuveni 0,5 mg/ml.

Busulfānu jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot centrālās vēnas katetru.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

Busulfānu nedrīkst ievadīt ātras intravenozas, bolus vai perifēras injekcijas veidā.

Visiem pacientiem jānozīmē premedikācija ar pretkrampju līdzekļiem, lai novērstu krampju lēkmes, par ko ziņots lielu busulfāna devu ievadīšanas gadījumā.

Pretkrampju līdzekļus ieteicams ievadīt laikā sākot no 12 stundām pirms busulfāna ievadīšanas līdz 24 stundām pēc busulfāna pēdējās devas ievadīšanas.

Klīniskajos pētījumos pieaugušie un pediatrikie pacienti krampju lēkmju profilaksei saņēma vai nu fenitoīnu, vai benzodiazepīnus (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pirms busulfāna pirmās devas ievadīšanas jānozīmē pretvemšanas līdzekļi, un tie jāturpina lietot noteiktā režīmā saskaņā ar vietējās prakses prasībām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Terapijas rezultātā ar busulfānu ieteicamajā devā un režīmā visiem pacientiem novērota pilnīga mielosupresija. Sakarā ar to var attīstīties smaga granulocitopēnija, trombocitopēnija, anēmija vai jebkura cita šo simptomu kombinācija. Terapijas laikā un līdz tiek panākta atveseļošanās

nepieciešama bieža pilnas asins analīzes kontrole, tai skaitā leukocitārās formulas un trombocītu skaita kontrole.

Infekciju profilaksei un terapijai neitropēnijas periodā jāapsver pretinfekcijas (antibakteriālu, pretsēnīšu un pretvīrusu) līdzekļu profilaktiska vai empīriskā lietošana. Medicīnisku indikāciju gadījumā jānodrošina trombocītu un eritrocītu, kā arī augšanas faktoru, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) ievadīšana.

Pieaugušie

100% pacientu novērotais absolūtais neitrofilo leukocītu skaits vidēji 4 dienas pēc transplantācijas bija $<0,5 \times 10^9/l$, un tas atgriezās normas robežās vidēji 10 dienu un 13 dienu laikā attiecīgi pēc autologās vai allogēnās transplantācijas (vidējais neitropēnijas periods bija attiecīgi 6 – 9 dienas).

Trombocitopēnija ($<25 \times 10^9/l$) vai stāvoklis, kad nepieciešama trombocītu transfūzija) radās 98% pacientu vidēji pēc 5 – 6 dienas. Anēmija (hemoglobīna līmenis $<8,0$ g/dl) radās 69% pacientu.

Pediātriskā populācija

100% pacientu novērotais absolūtais neitrofilo leukocītu skaits vidēji 3 dienas pēc transplantācijas bija $<0,5 \times 10^9/l$, un tas atgriezās normas robežās vidēji 5 un 18,5 dienu laikā attiecīgi pēc autologās vai allogēnās transplantācijas. Bērniem trombocitopēnija ($< 25 \times 10^9/l$ vai stāvoklis, kad nepieciešama trombocītu transfūzija) radās 100% pacientu. Anēmija (hemoglobīna līmenis $<8,0$ g/dl) radās 100% pacientu.

Bērniem, kuru svars mazāks par 9 kg, atsevišķos gadījumos, iespējams, var būt lietderīgi kontrolēt zāļu terapeitisko efektu, jo īpaši ļoti maziem bērniem un jaundzimušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Fankoni anēmijas šūnām ir paaugstināta jutība pret šķērssaites veidojošiem līdzekļiem. Busulfāna kā sagatavojošās terapijas sastāvdaļas lietošanas klīniskā pieredze ar Fankoni anēmiju slimiem bērniem pirms HPCT terapijas ir ierobežota. Tādēļ šādiem pacientiem busulfāns jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Busulfāns nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tā kā busulfāns galvenokārt metabolizējas aknās, lietojot busulfānu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem anamnēzē, ir jāievēro piesardzība, īpaši pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Agrīnai hepatotoksicitātes atklāšanai šo pacientu terapijas laikā ieteicama regulāra transamināžu, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna koncentrācijas serumā kontrole 28 dienas pēc transplantācijas.

Galvenā komplikācija, kas var rasties busulfāna terapijas laikā, ir aknu vēnu nosprostošanās. Paaugstināts risks var būt pacientiem, kuri saņēmuši iepriekšēju staru terapiju, trīs vai vairāk ķīmijterapijas ciklus vai iepriekšēju cilmes šūnu transplantātu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sakarā ar iespējamu busulfāna metabolisma pavājināšanos jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu pirms (mazāk nekā 72 stundas) busulfāna lietošanas vai vienlaicīgi ar to (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Saskaņā ar dokumentētiem klīnisko pētījumu rezultātiem, nevienam no ārstētajiem pacientiem nenovēroja sirds tamponādi vai citus specifiskus ar busulfāna lietošanu saistītus kardiālas toksicitātes gadījumus. Tomēr pacientiem, kuri saņem busulfānu, regulāri jākontrolē sirdsdarbība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratora distresa sindroma rašanās ar sekojošu elpošanas mazspēju, kas saistīta ar intersticiālu plaušu fibrozi, busulfāna pētījumos novēroja vienam pacientam ar letālu iznākumu,

taču skaidra etioloģija netika noteikta. Bez tam busulfāns var izraisīt plaušu toksicitāti, kas var būt papildinoša citu citotoksisko līdzekļu toksiskai iedarbībai. Tādēļ jāpievērš uzmanība šīm plaušu problēmām pacientiem ar vidēnes vai plaušu apstarošanu anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Busulfāna terapijas laikā jāapsver periodiska nieru darbības kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot lielas busulfāna devas, tika ziņots par krampju lēkmēm. Pacientiem ar krampjiem anamnēzē, nozīmējot busulfānu ieteiktajās devās, jāievēro īpaša piesardzība. Pacientiem profilaktiski jāsaņem adekvāta pretkrampju terapija. Visi pētījumos iegūtie dati par busulfāna lietošanu pieaugušajiem un bērniem ietver fenitoīna vai benzodiazepīnu vienlaicīgu lietošanu krampju profilaksei. Šo pretkrampju līdzekļu ietekme uz busulfāna farmakokinētiku tika pētīta II fāzes pētījumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientam jāizskaidro paaugstināts sekundāra ļaundabīga audzēja rašanās risks. Pamatojoties cilvēkiem iegūtiem datiem, Starptautiskā Vēža pētniecības aģentūra (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) busulfānu klasificē kā cilvēkiem kancerogēnu vielu. Pasaules Veselības organizācija oficiāli atzinusi busulfāna lietošanas un vēža rašanās cēloņsakarību. Leikozes pacientiem, kuri ārstēti ar busulfānu, attīstījušās dažādas šūnu patoloģijas, un dažiem radās karcinomas. Uzskata, ka busulfāns izraisa leikozi.

Fertilitāte

Busulfāns var samazināt fertilitāti. Tādēļ vīriešiem, kurus ārstē ar busulfānu, nav ieteicams kļūt par bērna tēvu terapijas laikā vai līdz 6 mēnešiem pēc tās, un sakarā ar iespējamu busulfāna terapijas izraisītu neatgriezenisku neauglību, pirms ārstēšanas konsultēties par spermas kriokonservēšanu. Pacientēm pirmsmenopauzē bieži novērota kavēta olnīcu darbība un amenoreja ar menopauzes simptomiem. Busulfāna terapija meitenēm pirmspubertātes vecumā aizkavē pubertātes sākumu olnīcu mazspējas dēļ. Vīriešu dzimuma pacientiem ziņots par impotenci, sterilitāti, azoospermiju un sēklinieku atrofiju. Šķīdinātājs dimetilacetamīds (*dimethylacetamide - DMA*) arī var pavājināt fertilitāti. DMA pavājina fertilitāti grauzēju tēviņiem un mātītēm (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Par trombotiskas mikroangiopātijas gadījumiem pēc asinsrades šūnu transplantācijas (*hematopoietic cell transplantation, HCT*), tostarp nāves gadījumiem, tika ziņots lielu devu sagatavojošās terapijas laikā, kad busulfāns tika lietots kombinācijā ar citu sagatavojošo terapiju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski klīniskie pētījumi intravenozi ievadīta busulfāna un itrakonazola vai metronidazola savstarpējās (zāļu-zāļu) mijiedarbības izvērtēšanai nav veikti. No publicētajiem pētījumu datiem, kas attiecas uz pieaugušajiem, redzams, ka itrakonazola ievadīšana pacientiem, kuri saņem busulfānu lielās devās, var samazināties busulfāna klīrenss.

Ir arī publicēti ziņojumi par paaugstinātu busulfāna koncentrāciju plazmā pēc metronidazola lietošanas. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem, kuri tiek ārstēti ar busulfānu un itrakonazolu vai metronidazolu, nerodas busulfāna toksicitātes pazīmes.

Lietojot busulfānu kombinācijā ar flukonazolu (pretsēnīšu līdzeklis), mijiedarbība nav novērota.

Publicētajos pētījumu datos, kas attiecas uz pieaugušajiem, aprakstīts, ka ketobemidons (analgētisks līdzeklis) var būt saistīts ar augstu busulfāna koncentrāciju plazmā. Tādēļ, lietojot abas minētās vielas, ieteicams ievērot īpašu piesardzību.

Ziņots, ka pieaugušajiem BuCy2 shēmas lietošanas gadījumā laika intervāls starp pēdējo perorālo busulfāna devu un pirmās ciklofosfamīda devas ievadīšanu var ietekmēt toksicitātes rašanos. Samazināta aknu vēnu nosprostošanās (*Hepatic Veino Occlusive Disease - HVOD*) un citu ar šīs shēmas izmantošanu saistītu toksicitātes izpausmju sastopamība novērota gadījumā,

kad pārtraukums starp pēdējo perorālo busulfāna devu un pirmās ciklofosfamīda devas ievadīšanu ir > 24 stundām.

Starp busulfāna un fludarabīna lietošanu nepastāv metabolismam tipiska ceļa. Publicētajos pētījumos par FB terapiju pieaugušiem pacientiem nav ziņots par intravenozi ievadīta busulfāna un fludarabīna savstarpējo mijiedarbību.

Ziņots, ka pediatriskā populācijā, BuMel shēmas izmantošanas gadījumā, melfalāna ievadīšana ātrāk nekā 24 stundas pēc pēdējās perorālās busulfāna devas var ietekmēt toksicitātes rašanos.

Vienlaicīgi lietojot busulfānu un deferaziroksu, novērota busulfāna iedarbības palielināšanās. Mijiedarbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Ieteicams regulāri kontrolēt busulfāna koncentrāciju plazmā un, ja nepieciešams, pielāgot busulfāna devu pacientiem, kuri pašlaik vai nesēn tikuši ārstēti ar deferaziroksu.

Aprakstīts, ka paracetamols pazemina glutaciona koncentrāciju asinīs un audos, tādēļ lietojot kombinācijā, var samazināt busulfāna klīrensu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri piedalījās intravenozi ievadāma busulfāna klīniskajos pētījumos, krampju profilaksei tika nozīmēts vai nu fenitoīns, vai benzodiazepīni (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ziņots, ka vienlaicīgas sistēmiskas fenitoīna ievadīšanas rezultātā pacientiem, kuri perorāli saņem busulfānu lielās devās, sakarā ar glutaciona-S-transferāzes indukciju, palielinās busulfāna klīrenss, bet krampju profilaksei lietojot benzodiazepīnus, piemēram, diazepāmu, klonazepāmu vai lorazepāmu kopā ar lielām busulfāna devām, ziņojumu par mijiedarbību nav.

Busulfāna datus nav pierādījumu par fenitoīna indukcijas iedarbību.

Tika veikts II fāzes klīniskais pētījums, lai novērtētu krampju lēkmju profilaktiskās ārstēšanas ietekmi uz intravenozi ievadīta busulfāna farmakokinētiku. Šajā pētījumā 24 pieauguši pacienti pretkrampju terapijā saņēma klonazepāmu (0,025-0,03 mg/kg/dienā nepārtrauktas i.v. infūzijas veidā), un šo pacientu FK dati tika salīdzināti ar vēsturiskajiem datiem, kas iegūti par pacientiem, kurus ārstēja ar fenitoīnu. Datu analizē, izmantojot populācijas farmakokinētikas metodes, netika konstatēta intravenozi ievadīta busulfāna klīrensa atšķirība fenitoīnu un klonazepāmu saturošas terapijas gadījumā, un tāpēc tika panākta līdzīga busulfāna iedarbība plazmā neatkarīgi no krampju lēkmju profilakses veida.

Lietojo busulfānu kombinācijā ar 5-HT₃ pretvemšanas līdzekļiem, piemēram, ondansetronu vai granisetronu, mijiedarbība nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HPCT) grūtniecēm ir kontrindicēta, tādēļ busulfāns ir kontrindicēts grūtniecības periodā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (embriofetālo letalitāti un malformācijas) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par busulfāna vai DMA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Lietojot busulfānu mazās devās perorāli, ziņots par dažiem iedzimtu patoloģiju gadījumiem, kas nav pārliecinoši saistāmi ar aktīvās vielas lietošanu, tās iedarbība grūtniecības trešajā semestrī var būt saistīta ar intrauterīnās augļa augšanas traucējumiem.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai busulfāns un DMA izdalās cilvēka pienā. Tā kā pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem pierādīts busulfāna kancerogēnais potenciāls, busulfāna terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Busulfāns un DMA var vājināt vīrieša vai sievietes fertilitāti. Tādēļ ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas nav ieteicams kļūt par bērna tēvu un, sakarā ar iespējamu neatgriezenisku neauglību, pirms ārstēšanas ieteicams konsultēties par spermas kriokonservēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Busulfāns kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalānu

Pieaugušie

Informācija par blakusparādībām iegūta no diviem busulfāna klīniskajiem pētījumiem (n=103). Smagi toksicitātes gadījumi, kas ietver hematoloģisko sistēmu, aknas un elpošanas sistēmu, tika uzskatīti par sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa prognozējamām sekām. Tie ietver infekcijas un transplantāta atgrūšanas slimību (*graft-versus-host disease* - GVHD), kas, lai gan nav tieši saistīti, tomēr bija saslimstības un letalitātes galvenie cēloņi, it sevišķi allogēnās HPCT gadījumā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Mielosupresija un imūnsupresija ir sagatavojošās terapijas vēlamā terapeitiskā iedarbība. Tādēļ visiem pacientiem novērota pilnīga citopēnija: leukopēnija 96%, trombocitopēnija 94% un anēmija 88% gadījumu. Mediānais laiks līdz neitropēnijas attīstībai gan autologā, gan allogēnā transplantāta recipientiem bija 4 dienas. Mediānais neitropēnijas ilgums bija 6 dienas autologā transplantāta un 9 dienas allogēnā transplantāta recipientiem.

Imūnās sistēmas traucējumi

Dati par akūtas transplantāta atgrūšanas slimības (a-GVHD) sastopamības biežumu tika apkopoti OMC-BUS-4 pētījumā (allogēna) (n=61). Kopumā 11 pacientiem (18%) novērota a-GVHD. Akūtas I-II pakāpes GVHD sastopamības biežums bija 13% (8/61), bet III-IV pakāpes sastopamības biežums bija 5% (3/61). Smaga akūta GVHD tika konstatēta 3 pacientiem. Par hronisku transplantāta atgrūšanas slimību (c-GVHD) tika ziņots, ja tā bija smaga vai letāla, un par to kā nāves cēloni tika ziņots 3 pacientiem.

Infekcijas un infestācijas

39% pacientu (40/103) bija viena vai vairākas infekcijas epizodes, no kurām 83% (33/40) tika klasificētas kā vieglas vai vidēji smagas. Par pneimoniju ar letālu iznākumu ziņots 1% (1/103) un dzīvībai bīstama tā bija 3% pacientu. Citas infekcijas tika uzskatītas par smagām 3% pacientu. Par drudzi tika ziņots 87% pacientu, tai skaitā 84% gadījumu tas bija viegls/vidēji smags un 3% pacientu - smags. 47% pacientu bija drebuļi, no kuriem 46% gadījumu tie bija viegli/vidēji smagi un 1% pacientu - smagi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

15% smagu blakusparādību ietvēra hepatotoksicitāti. HVD ir zināma kā iespējama sagatavošanas terapijas komplikācija pēc transplantācijas. Sešiem pacientiem no 103 (6%) tika konstatēts HVD. HVD radās 8,2% (5/61) allogēnā transplantāta recipientiem (letāls 2 pacientiem) un 2,5% (1/42) autologā transplantāta recipientiem. Novērots arī paaugstināts bilirubīna (n=3) un ASAT (n=1) līmenis. Divi no minētajiem 4 pacientiem ar smagas hepatotoksicitātes rādītājiem serumā, bija pacienti ar diagnosticētu HVD.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības

Pētījumos ar busulfānu vienam pacientam konstatēts letāls akūts respiratorā distresa sindroms ar tam sekojošu elpošanas mazspēju, kas bija saistīta ar intersticiālu plaušu fibrozi.

Pediātriskā populācija

Informācija par blakusparādībām iegūta no klīniska pētījuma pediātrijā (n=55). Smagi toksicitātes gadījumi, kas ietvēra aknas un elpošanas sistēmu, tika uzskatīti par sagatavojošās terapijas un transplantācijas procesa prognozējamām sekām.

Imūnās sistēmas traucējumi

Dati par akūtas transplantāta atgrūšanas slimības (a-GVHD) sastopamības biežumu tika apkopoti par allogēniem pacientiem (n=28). Kopumā 14 pacientiem (50%) bija a-GVHD. I-II pakāpes akūtas GVHD sastopamības biežums bija 46,4% (13/28), bet III-IV pakāpes sastopamības biežums bija 3,6% (1/28). Par hronisku transplantāta atgrūšanas slimību (c-GVHD) tika ziņota tikai, ja tā bija letāla: viens pacients nomira 13 mēnešus pēc transplantācijas.

Infekcijas un infestācijas

Par infekcijām (dokumentēta un nedokumentēta febrila neitropēnija) tika ziņots 89% pacientu (49/55). Viegls/vidēji smags drudzis radās 76% pacientu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

3. pakāpes paaugstinātu transamināžu līmeni novēroja 24% pacientu. Par okluzīvu vēnu slimību (VOD) ziņots attiecīgi 15% (4/27) autologā transplantāta un 7% (2/28) allogēnā transplantāta recipientiem. Novērotā VOD nebija letāla vai smaga, un tā visos gadījumos tika izārstēta.

Busulfāns kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Pieaugušie

Drošuma profils zālēm busulfānam kombinācijā ar fludarabīnu (FB) tika izpētīts, pārskatot nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots RIC terapijas ietvaros veikto klīnisko pētījumu publicētajos datos. Šajos pētījumos 1574 pacienti saņēma FB samazinātas intensitātes sagatavojošās (RIC) terapijas veidā pirms asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HPCT).

Mielosupresija un imūnsupresija ir sagatavojošās terapijas vēlamā terapeitiskā iedarbība, tādēļ tā netiek uzskatīta par nevēlamu blakusparādību.

Infekcijas un infestācijas

Infekcijas gadījumu vai oportūnistisko infekcijas pārnēsātāju reaktivācijas biežums atspoguļo imunitātes stāvokli pacientam, kas saņem sagatavojošo terapiju.

Visbiežāk novērotās infekciju nevēlamās blakusparādības bija citomegalovīrusa (CMV) reaktivācija [diapazons: 30,7–80,0%], Epšteina-Barra vīrusa (EBV) reaktivācija [diapazons: 2,3–61%], bakteriālās infekcijas [diapazons: 32,0–38,9%] un vīrusu infekcijas [diapazons: 1,3-17,2%].

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Sliktas dūšas un vemšanas augstākais biežuma rādītājs bija 59,1%, bet stomatīta augstākais biežuma rādītājs bija 11%.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ir ziņots, ka sagatavojošajās terapijās, kas ietver fludarabīnu, pēc transplantācijas biežāk tika novēroti oportūnistisko infekciju gadījumi, jo fludarabīnam ir imūnsupresīva iedarbība. Vēlīns hemorāģiskais cistīts, kas novērots 2 nedēļas pēc transplantāta ievietošanas, visticamāk ir saistīts ar vīrusu infekciju/reaktivāciju. Hemorāģiskais cistīts, tostarp vīrusu infekcijas izraisīts hemorāģiskais cistīts, tika ziņots 16–18,1% recipientu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

VOD tika novērots 3,9–15,4% recipientu.

Ar ārstēšanu saistītā mirstība/mirstība, kas nav saistīta ar recidīvu (TRM/NRM), par ko pēc transplantāta ievietošanas tika ziņots līdz 100. dienai vai vēlāk, arī tika izpētīta, pārskatot klīnisko pētījumu publicētos datus. Tika secināts, ka šīs nāves varētu būt saistītas ar sekundārām blakusparādībām pēc HPCT, nevis ar pamatā esošu hematoloģisku ļaundabīgu slimību recidīvu/progresēšanu. Ziņoto TRM/NRM visbiežāk izraisīja infekcija/sepse, GVHD, plaušu slimības vai orgānu mazspēja.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā, tabulā ir norādītas ar biežumu “Nav zināmi”.

Busulfāns kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalānu

Blakusparādības, par ko gan pieaugušajiem, gan bērniem ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam ir uzskaitītas zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Rinīts, faringīts			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija, trombocitopēnija, febrila neitropēnija, anēmija, pancitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiska reakcija			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Hipogonādisms**
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija, hiperglikēmija, hipokalcēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija, hipofosfatēmija	Hiponatriēmija		
Psihiskie traucējumi	Nemiers, depresija, bezmiegs	Apjukums	Delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis		Krampji, encefalopātija, cerebrāla hemorāģija	
Acu bojājumi				Katarakta, keratokonuss, lēcas slimības***
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds palielināšanās, izsvīdums perikardā	Ventrikulāras ekstrasistolēs, bradikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija, hipotensija, tromboze, vazodilatācija		Femorālās artērijās tromboze, kapilāru caurlaidības sindroms	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus, žagas	Hiperventilācija, elpošanas mazspēja, alveolāra hemorāģija, astma, atelektāze, izsvīdums pleirā	Hipoksija	Intersticiāla plaušu slimība**

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Stomatīts, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, dispepsija, ascīts, aizcietējums, diskomforts anālās atveres apvidū	Asins vemšana, ileuss, ezofagīts	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Zobu hipoplāzija**
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatomegālija, dzelte	Aknu vēnu oklūzija*		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze, alopēcija	Ādas lobīšanās, eritrēma, pigmentācijas traucējumi		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas	Mialģija, muguras sāpes, artralģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija, oligūrija	Hematūrija, vidēji smaga nieru mazspēja		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Priekšlaicīga menopauze, olnīcu mazspēja**
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, drebuļi, drudzis, sāpes krūtīs, tūska, vispārēja tūska, sāpes, sāpes un iekaisums injekcijas vietā, gļotādu iekaisums			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts GGT, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, ķermeņa masas pieaugums, patoloģiski elpošanas trokšņi, paaugstināts kreatinīna līmenis	Paaugstināts atlieku slāpekļis asinīs, samazināta izsviedes frakcija		

*Aknu vēnu oklūzija biežāk sastopama pediatriiskā populācijā.

** Ziņots pēcreģistrācijas periodā intravenozas busulfāna lietošanas gadījumā.

*** Ziņots pēcreģistrācijas periodā perorālas busulfāna lietošanas gadījumā.

Busulfāns kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Tālāk redzamajā tabulā katras nevēlamās blakusparādības biežums tika norādīts atbilstoši lielākajam gadījumu skaitam, kas novērots publicētajos klīniskajos pētījumos RIC terapijas ietvaros, kur tika skaidri identificēta ar FB ārstētā populācija neatkarīgi no busulfāna ievadīšanas grafika un rezultāta. Blakusparādības, par ko ziņots biežāk nekā atsevišķos gadījumos, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam ir uzskaitītas zemāk.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi*
Infekcijas un infestācijas	Vīrusa infekcija CMV reaktivācija EBV reaktivācija Bakteriāla infekcija	Invazīva sēnīšu infekcija Plaušu infekcija	Smadzeņu abscess Celulīts Sepsis
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Febrilā neutropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoalbuminēmija Elektrolītu līdzsvara traucējumi Hiperglikēmija		Anoreksija
Psihiskie traucējumi			Uzbudinājums Apjukums Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Nervu sistēmas traucējumi (kas nav klasificēti citur)	Cerebrālā hemorāģija Encefalopātija
Sirds funkcijas traucējumi			Priekškambaru fibrilācija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Plaušu asiņošana	Elpošanas mazspēja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana Caureja Stomatīts		Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, Zobu hipoplāzija**
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzija		Dzelte Aknu darbības traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hemorāģiskais cistīts**	Nieru darbības traucējumi	Oligūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gļotādu iekaisums		Astēnija Tūska Sāpes
Izmeklējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis	Paaugstināts kreatinīna līmenis	Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts GGT Ķermeņa masas pieaugums

* Ziņots pēcreģistrācijas periodā.

** Ietver arī vīrusu infekcijas izraisītu hemorāģisko cistītu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Galvenā toksiskā iedarbība ir pilnīga mieloablācija un pancitopēnija, bet var būt skarta arī centrālā nervu sistēma, aknas, plaušas un kuņģa-zarnu trakts.

Cits antidots pret busulfānu, kā tikai asinsrades cilmes šūnu transplantācija, nav zināms. Ja asinsrades cilmes šūnu transplantācija netiek veikta, ieteicamā busulfāna deva varētu radīt busulfāna pārdozēšanas simptomus. Rūpīgi jākontrolē hematoloģiskais stāvoklis, un atbilstoši medicīniskām indikācijām nekavējoties jāuzsāk intensīva atbalstoša terapija.

Ir saņemti divi ziņojumi, ka busulfāns ir dializējams, tādēļ pārdozēšanas gadījumā jāapsver

dialīzes iespēja. Tā kā busulfāns metabolizējas, konjugējoties ar glutationu, var apsvērt glutationa lietošanu.

Jāņem vērā, ka busulfāna pārdozēšana var pastiprināt arī DMA iedarbību. Galvenā toksiskā iedarbība cilvēkam bija hepatotoksicitāte un iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS). CNS darbības izmaiņas izraisa smagākās blakusparādības. Specifisks antidots DMA pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Ārstēšanai pārdozēšanas gadījumā jāietver vispārēja atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, alkilējošie līdzekļi, alkilsulfonāti, ATĶ kods: L01AB01.

Darbības mehānisms

Busulfāns ir spēcīgs citotoksisks līdzeklis un bifunkcionāls alkilējošs līdzeklis. Ūdens vidē metānsulfonāta grupu atbrīvošanās rada oglekļa jonus, kas var alkilēt DNS, un, domājams, ir svarīgs tā citotoksiskās iedarbības bioloģiskais mehānisms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Busulfāns kombinācijā ar ciklofosfamīdu

Pieaugušie

Busulfāna drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar ciklofosfamīdu BuCy2 shēmā pirms standarta allogēnās un/vai autologās HPCT dokumentēti divos klīniskajos pētījumos (OMC-BUS-4 un OMC-BUS-3).

Tika veikti divi prospektīvi, vienas grupas, atklāti, nekontrolēti II fāzes pētījumi pacientiem ar hematoloģiskām slimībām, no kuriem lielākai daļai bija progresējoša slimība.

Iekļautās slimības bija akūta leikoze pēc pirmās remisijas, pirmajā vai sekojošajā recidīvā, pirmajā remisijā (augsts risks) vai neveiksmīgas indukcijas terapijas gadījumā; hroniska mieloleikoze hroniskā vai progresējošā fāzē; primāras refraktāras vai rezistentas Hodžkina slimības recidīvs, vai nehodžkina limfoma, un mielodisplastiskais sindroms.

Pacienti saņēma busulfānu 0,8 mg/kg devā infūzijas veidā ik pēc 6 stundām, kopā 16 devas, pēc tam tika ievadīts ciklofosfamīds 60 mg/kg vienreiz dienā 2 dienas (BuCy2 shēma).

Primārās efektivitātes rādītāji šajos pētījumos bija mieloablācija, transplantāta pieņemšana, recidīvs un dzīvildze.

Abos pētījumos visi pacienti saņēma busulfānu 16/16 devu shēmā. Neviens pacients nepārtrauca terapiju ar busulfāna lietošanu saistītu blakusparādību dēļ.

Visiem pacientiem bija pilnīga mielosupresija. Laika periods līdz absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam (*Absolute Neutrophil Count* - ANC), kas lielāks par $0,5 \times 10^9/l$, bija 13 dienas (diapazonā no 9 līdz 29 dienām) allogēnā transplantāta recipientiem (OMC-BUS 4) un 10 dienas (diapazonā no 8 līdz 19 dienām) autologā transplantāta recipientiem (OMC-BUS 3). Visiem izvērtējamiem pacientiem tika veikta transplantācija. Nenovēroja ne primāru, ne sekundāru transplantāta atgrūšanu. Vispārējā mirstība un ar recidīvu nesaistīta mirstība vairāk nekā 100 dienas pēc transplantācijas bija attiecīgi 13% (8/61) un 10% (6/61) allotransplantāta recipientiem. Šajā periodā autologā transplantāta recipientu grupā nāves gadījumu nebija.

Pediatriskā populācija

Busulfāna, lietojot kombinācijā ar ciklofosfamīdu *BuCy4* vai lietojot kombinācijā ar melfalānu *BuMel* režīmā pirms standarta allogēnās un/vai autologās *HPCT*, drošums un efektivitāte dokumentēta klīniskajā pētījumā *F60002 IN 101 G0*.

Pacienti saņēma 4.2. apakšpunktā minētās devas.

Visiem pacientiem novērota pilnīga mielosupresija. Laika periods līdz absolūtajam neitrofīlo leukocītu skaitam (*Absolute Neutrophil Count - ANC*), kas lielāks par $0,5 \times 10^9/l$, bija 21 diena (vidēji 12–47 dienas) allogēnā transplantāta recipientiem un 11 dienas (vidēji 10–15 dienas) autologā transplantāta recipientiem. Visiem bērniem tika veikta transplantācija. Netika novērota ne primāra, ne sekundāra transplantāta atgrūšana. 93% allogēna transplantāta recipientu uzrādīja pilnīgu himērismu. Pirmās 100 dienas pēc transplantācijas un līdz gadam pēc transplantācijas ar režīmu saistīti nāves gadījumi novēroti netika.

Busulfāns kombinācijā ar fludarabīnu (FB)

Pieaugušie

Busulfāna, lietojot kombinācijā ar fludarabīnu (FB) pirms standarta allogēnās *HPCT procedūras*, drošums un efektivitāte dokumentēta literatūras pārskatā 7 klīniskajiem pētījumiem, kur tika iesaistīts 731 pacients ar mieloīdu vai limfoīdu malignitāti un kur tika ziņots, ka intravenozi lietojamais busulfāns tika ievadīts vienreiz dienā, nevis četras devas dienā.

Pacienti saņēma sagatavojošo terapiju, ņemot vērā fludarabīna ievadīšanu uzreiz pēc vienu reizi dienā ievadāmas 3,2 mg/kg busulfāna devas 2 vai 3 dienas pēc kārtas. Kopējā busulfāna deva vienam pacientam bija 6,4–9,6 mg/kg.

FB kombinācija pieļāva pietiekamu mieloablāciju, ko mainīja sagatavojošās terapijas intensitāte, variējot busulfāna infūzijas ievadīšanas dienu skaitu. Lielākajā daļā pētījumu tika ziņots par ātru un pilnīgu transplantāta pieņemšanu 80–100% pacientu. Lielākajā daļā publikāciju tika ziņots par pilnīgu donora himērismu 90–100% pacientu 30. dienā vai vēlāk. Ilgtermiņa pētījumu rezultāti apliecināja, ka efektivitāte tika uzturēta bez neparedzētām blakusparādībām.

Ir pieejami dati no nesen pabeigta prospektīva daudzcentru pētījuma 2. fāzes, kur piedalījās 80 pacienti vecumā no 18 līdz 65 gadiem, kam bija diagnosticētas dažāda veida hematoloģiskās malignitātes un kuriem veica allo-HCT procedūru ar FB (busulfānu deva 3 dienas pēc kārtas) samazinātas intensitātes sagatavojošo terapiju. Šajā pētījumā visi pacienti, izņemot vienu, transplantātu pieņēma vidēji 15 (10–23 dienu diapazonā) dienas pēc allo-HCT procedūras. Neitrofīlo leukocītu skaita atjaunošanās kopējā sastopamība 28. dienā bija 98,8% (95%CI, 85,7–99,9%). Trombocītu transplantāta pieņemšana notika vidēji 9 (1–16 dienu diapazonā) dienas pēc allo-HCT procedūras.

2 gadu OS rādītāji bija 61,9% (95%CI, 51,1–72,7%). 2 gados NRM kopējā sastopamība bija 11,3% (95%CI, 5,5–19,3%), bet recidīvs vai progresēšana pēc allo-HCT procedūras bija 43,8% (95%CI, 31,1–55,7%). 2 gados Kaplan-Meier aprēķins par DFS bija 49,9% (95%CI, 32,6–72,7%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Busulfāna farmakokinētika tiek pētīta. Esošā informācija par biotransformāciju un elimināciju pamatojas uz perorāli lietojama busulfāna datiem.

Farmakokinētika pieaugušajiem

Uzsūkšanās

Intravenozi lietota busulfāna farmakokinētika tika pētīta 124 izvērtējamiem pacientiem pēc 2 stundu ilgas intravenozas infūzijas, kopumā 16 devas 4 dienu laikā. Pēc busulfāna

intravenozas infūzijas sasniedz tūlītēju un pilnīgu šīs devas pieejamību. Salīdzinot zāļu koncentrāciju plazmā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma busulfānu perorāli un intravenozi attiecīgi 1 mg/kg un 0,8 mg/kg, iedarbība bija līdzīga. Veicot populācijas farmakokinētikas analīzi 102 pacientiem, tika pierādīta zema iegūto rādītāju mainība starp pacientiem (CV=21%) un vienam pacientam (CV=12%).

Izkliede

Terminālais šķietamais sadales tilpums V_z ir robežās no 0,62 līdz 0,85 l/kg. Busulfāna koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā ir līdzīga tā koncentrācijai plazmā, tomēr uzskata, ka šīs koncentrācijas nav pietiekamas pretaudzēju darbības izraisīšanai. Atgriezeniska saistība ar plazmas proteīniem ir aptuveni 7%, bet neatgriezeniska saistība, galvenokārt ar albumīniem, ir aptuveni 32%.

Biotransformācija

Busulfāns metabolizējas galvenokārt konjugējoties ar glutationu (spontāni un glutationa-S-transferāzes ietekmē). Glutaciona konjugāti tālāk metabolizējas aknās, tiem oksidējoties. Uzskata, ka neviens no metabolītiem būtiski neveicina ne efektivitāti, ne toksicitāti.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrenss ir robežās no 2,25 līdz 2,74 ml/minūtē/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods ir robežās no 2,8 līdz 3,9 stundām.

Aptuveni 30% no ievadītās devas izdalās ar urīnu 48 stundu laikā, un 1% busulfāna izdalās neizmēģinātā veidā. Eliminācija ar fecēm ir nenozīmīga. Neatgriezeniskā saistība ar proteīniem var izskaidrot nepilnīgo atjaunošanos. Nevar izslēgt ilgtermiņa metabolītu papildus iedarbību.

Linearitāte

Ievadot busulfānu intravenozi devā līdz 1 mg/kg, tika uzskatāmi pierādīta devai proporcionāla busulfāna iedarbības pastiprināšanās.

Salīdzinājumā ar režīmu, kur deva jāievada četras reizes dienā, režīmam ar vienu devu dienā bija raksturīga augstāka maksimālā koncentrācija, zāļu neuzkrāšanās un izdalīšanās ilgums (bez cirkulējošas busulfāna koncentrācijas) starp secīgām ievadīšanas reizēm. Literatūras pārskatā var salīdzināt PK sērijas, kas veiktas tajā pašā pētījumā vai pētījumu starplaikā, un tika iegūti nemainīgi, no devas neatkarīgi PK parametri, neskatoties uz devu lielumu un ievadīšanas grafiku. Iespējams, var secināt, ka ieteicamā intravenozi lietojamā busulfāna deva, kas tiek ievadīta kā atsevišķa infūzija (3,2 mg/kg) vai kā 4 atsevišķas infūzijas (0,8 mg/kg), nodrošināja līdzvērtīgu plazmas ekspozīciju dienā, kur mainība bija līdzīga gan individuālam pacientam, gan starp vairākiem pacientiem. Rezultātā intravenozi lietojamā busulfāna AUC kontrole terapeitiskās darbības diapazonā netiek mainīta, un abos grafikos tika demonstrēta līdzīga mērķa veikspēja.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Literatūrā apkopotie dati par busulfānu liecina, ka vienā ievadīšanas reizē terapeitiskās darbības AUC diapazons ir 900–1500 $\mu\text{mol/l}$ minūtē (līdzvērtīgi ekspozīcijas dienas devai 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l}$ minūtē). Klīnisko pētījumu laikā, busulfānu ievadot intravenozi četras reizes dienā devā 0,80 mg/kg, 90% pacientu AUC bija mazāka par AUC augšējo robežu (1500 $\mu\text{mol/l}$ minūtē) un vismaz 80% pacientu tā bija mērķa terapeitiskās darbības intervālā (900 – 1500 $\mu\text{mol/l}$ minūtē). Līdzīgs mērķa ātrums tiek sasniegts, kad pēc busulfāna ievadīšanas intravenozi vienreiz dienā devā 3,2 mg/kg ekspozīcijas dienas deva ir 3600 – 6000 $\mu\text{mol/l}$ minūtē.

Īpašas pacientu grupas

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz intravenozi ievadīta busulfāna izplatību līdz šim nav izvērtēta.

Aknu darbības traucējumu ietekme uz intravenozi ievadīta busulfāna izplatību līdz šim nav izvērtēta.

Tomēr šajā populācijā hepatotoksicitātes risks var būt paaugstināts.

Pieejamie dati par intravenoza busulfāna lietošanu pacientiem, kas vecāki par 60 gadiem, nepierāda vecuma ietekmi uz busulfāna klirensu.

Pediatriskā populācija

Konstatēts, ka bērniem no <6 mēnešu vecuma līdz 17 gadu vecumam ir pastāvīgi mainīgs klirens robežās no 2,52 līdz 3,97 ml/minūtē/kg. Terminālais eliminācijas pusperiods bija robežās no 2,24 līdz 2,5 stundām.

Plazmas koncentrācijas mainība starp pacientiem un vienam pacientam ir zemāka attiecīgi par 20% un 10%.

Populācijas farmakokinētikas analīze ir veikta 205 bērnu grupai, kas atbilstoši iedalīti pēc ķermeņa masas (no 3,5 līdz 62,5 kg), bioloģiskajām un slimību (ļaundabīgas un neļaundabīgas) īpašībām, tādējādi atspoguļojot bērnu, kuriem tiek veikta HPCT, augsto heterogenitāti. Šis pētījums liecināja, ka ķermeņa masa bija galvenais atkarīgais mainīgais, kas izskaidroja busulfāna farmakokinētikas mainīgumu bērniem atkarībā no ķermeņa virsmas laukuma vai vecuma.

4.2. apakšpunktā aprakstītās bērniem ieteicamās devas lāva no 70% līdz 90% bērnu, kuru svars bija ≥ 9 kg, sasniegt terapeitiskās darbības intervālu (900-1 500 $\mu\text{mol/l}$ minūtē). Tomēr augstāku mainīgumu novēroja bērniem, kuru svars < 9 kg, kā rezultātā 60% bērnu sasniedza terapeitiskās darbības intervālu (900-1 500 $\mu\text{mol/l}$ minūtē). 40% mērķa grupā neietilpstošo bērnu, kuru svars < 9 kg, AUC bija vienmērīgi sadalīts vai nu zem, vai virs mērķa robežvērtībām; t.i., 20% < 900 $\mu\text{mol/l}$ minūtē un > 1 500 $\mu\text{mol/l}$ minūtē pēc 1 mg/kg. Līdz ar to bērniem, kuru svars < 9 kg, busulfāna koncentrācijas plazmā kontrole (zaļu terapeitiskās iedarbības kontrole) devas pielāgošanas nolūkā var uzlabot busulfāna mērķa iedarbības rezultātus, jo īpaši ļoti maziem bērniem un jaundzimušajiem.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Sekmīga transplantācija visiem II fāzes pētījuma pacientiem liecina, ka mērķa AUC ir piemēroti izvēlēts. VOD (vēnu oklūzija) rašanās nebija saistīta ar paaugstinātu koncentrāciju plazmā.

Farmakokinētisko/farmakodinamisko attiecību starp stomatītu un AUC novēroja autologu šūnu recipientu analīzē, un starp bilirubīna paaugstināšanos un AUC kombinētā autologu un alogēnu šūnu recipientu analīzē.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Busulfāns ir mutagēns un klastogēns. Busulfāns bija mutagēns eksperimentos ar *Salmonella typhi murium*, *Drosophila melanogaster* un miežiem. Busulfāns izraisīja hromosomu aberācijas *in vitro* (grauzēju un cilvēku šūnās) un *in vivo* (grauzējiem un cilvēkiem). To pacientu šūnās, kuri saņēma busulfānu perorāli, novērotas dažādas hromosomu aberācijas.

Busulfāns pieder vielu grupai, kas, pamatojoties uz to darbības mehānismu, ir potenciāli kancerogēnas.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti cilvēkiem, IARC klasificēja busulfānu kā kancerogēnu cilvēkiem. PVO ir secinājusi, ka pastāv cēloņsakarība starp busulfāna iedarbību un vēža rašanos. Pieejamie dati par dzīvniekiem apliecina busulfāna kancerogēno potenciālu. Busulfāna intravenoza ievadīšana pelēm būtiski palielina aizkrūts dziedzeru un olnīcu audzēju

sastopamību.

Busulfāns ir teratogēns žurkām, pelēm un trušiem. Iedzimas anomālijas un patoloģijas ietver būtiskas muskuļu-skeleta sistēmas izmaiņas, ķermeņa masas un apjoma pieaugumu. Grūsnām žurkām busulfāns izraisīja sterilitāti gan vīrišķajiem, gan sievišķajiem pēcnācējiem sakarā ar dzimumšūnu iztrūkumu sēkliniekos un olnīcās. Ir pierādīts, ka busulfāns izraisa sterilitāti grauzējiem. Busulfāns samazina olšūnu skaitu žurku mātītēm un inducē sterilitāti žurku un kāmjū tēviņiem.

Atkārtotas dimetilacetamīda (DMA) devas izraisa aknu toksicitātes simptomus, vispirms paaugstinot klīniski nozīmīgo enzīmu līmeņus serumā, kam seko histopatoloģiskas izmaiņas hepatocītos.

Lielākas devas var izraisīt aknu nekrozi, bet aknu bojājumu var novērot pēc vienas augstas devas iedarbības.

DMA ir teratogēns žurkām. DMA, ievadot devās 400 mg/kg/dienā organoģenēzes periodā, izraisīja būtiskas attīstības anomālijas. Iedzimas anomālijas ietvēra smagas sirds un/vai lielo asinsvadu anomālijas: kopēju *truncus arteriosus*, bet ne *ductus arteriosus*, plaušu stumbra un plaušu artēriju koarktāciju, sirds kambaru defektus. Citas biežas anomālijas bija aukslēju šķeltne, anasarka un skeleta, tai skaitā, skriemeļu un ribu patoloģijas. DMA samazina grauzēju mātīšu un tēviņu fertilitāti.

Vienreizējas s.c. devas 2,2 g/kg ievadīšana 4. grūsnības dienā pārtrauca grūtniecību 100% testēto kāmjū. Žurkām DMA dienas deva 450 mg/kg, ievadot to 9 dienas, izraisīja neaktīvu spermatoģenēzi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dimetilacetamīds
Makrogols 400

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

Nesaderības dēļ busulfanu nedrīkst izmantot polikarbonātu saturošas infūzijas sistēmas sastāvdaļas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 5 % glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām lietošanas laikā ir pierādīta:

- 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) pēc atšķaidīšanas, uzglabājot temperatūrā $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- 12 stundas pēc atšķaidīšanas, ja uzglabā temperatūrā 2°C - 8°C un pēc tam 3 stundas temperatūrā $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (ieskaitot infūzijas laiku).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiska piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi lietošanas laikā ir lietotāja atbildībā un parasti tiem jāatbilst iepriekš minētajiem apstākļiem, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasadēt atšķaidīto šķīdumu.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai caurspīdīgā, bezkrāsainā flakonā (I klases) ar gumijas aizbāzni ar teflona pārklājumu, kas noslēgts ar noraujamu alumīnija vāciņu. Katram flakonam ir noraujams plastmasas plēves pārklājums.

Iepakojuma lielums

Iepakojums, kas satur 8 flakonus (8 kartona kastītes ar 1 flakonu katrā).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Busulfan Fresenius Kabi sagatavošana

Jāievēro procedūras atbilstoši rīcībai ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanai.

Visu šķīduma pārvietošanas procedūru gadījumā nepieciešams stingri ievērot aseptiskus apstākļus, vēlams izmantot vertikālās laminārās gaisa plūsmas vilkmes skapi.

Tāpat kā lietojot citas citotoksiskas zāles, lietojot un sagatavojot busulfāna šķīdumu, jāievēro piesardzība:

- ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu,

ja koncentrāts vai atšķaidītais busulfāna šķīdums nokļūst uz ādas vai gļotādām, tās nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Atšķaidīšanai nepieciešamā Busulfan Fresenius Kabi un šķīdinātāja daudzuma aprēķināšana

Pirms lietošanas Busulfan Fresenius Kabi jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

Šķīdinātāja daudzumam jābūt 10 reizes lielākam par Busulfan Fresenius Kabi tilpumu, lai nodrošinātu galīgo busulfāna koncentrāciju aptuveni 0,5 mg/ml. Piemēram:

ievadīšanai nepieciešamā Busulfan Fresenius Kabi un šķīdinātāja daudzumu aprēķina šādi: pacientam ar ķermeņa masu Y kg:

- Busulfan Fresenius Kabi daudzums:

$Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}$

$\frac{\quad}{6 \text{ (mg/ml)}}$ = atšķaidīšanai nepieciešamais Busulfan Fresenius Kabi tilpums A ml

Y: pacienta ķermeņa masa kg.

D: busulfāna deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- Šķīdinātāja daudzums:

(A ml Busulfan Fresenius Kabi) x (10) = B ml šķīdinātāja

Lai pagatavotu galīgās koncentrācijas šķīdumu infūzijai, (A) ml Busulfan Fresenius Kabi jāpievieno (B) ml šķīdinātāja (9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām).

Infūziju šķīduma sagatavošana

- Busulfan Fresenius Kabi jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot sterilitāti. Jāizmanto polikarbonātu nesaturoša šļirce ar adatu:
 - no flakona šļircē jāievelk aprēķinātais Busulfan Fresenius Kabitilpums;
 - šļirces saturs jāievada infūzijas maisā (vai šļircē), kas jau satur aprēķināto izvēlēto šķīdinātāja daudzumu. Busulfan Fresenius Kabi vienmēr jāpievieno šķīdinātājam, nevis šķīdinātāju Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi nedrīkst ievadīt infūzijas maisā, kas nesatur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām.
- Atšķaidītais šķīdums rūpīgi jāsamaisa, apgriežot vairākas reizes.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 0,5 mg busulfāna.

Atšķaidītais Busulfan Fresenius Kabi ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Norādījumi par lietošanu

Pirms un pēc katras infūzijas izskalojiet pastāvīgo katetru ar apmēram 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Tā kā ātra busulfāna infūzija nav pārbaudīta un nav ieteicama, atlikušās zāles nedrīkst ievadīt infūzijas sistēmā.

Visa nozīmētā busulfāna deva jāievada divu vai trīs stundu laikā atkarībā no sagatavojošās terapijas.

Nelielus tilpumus var ievadīt 2 stundu laikā, izmantojot elektriskās šļirces. Šajā gadījumā jāizmanto infūzijas ierīces ar minimālu priekštelpu (tas ir, 0,3-0,6 ml), ko uzpilda ar zāļu šķīdumu tieši pirms busulfāna infūzijas, tad izskalo ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes šķīdumu (5%) injekcijām.

Busulfānu nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaicīgi ar citiem intravenoziem šķīdumiem.

Ievadot busulfānu, nedrīkst izmantot polikarbonātu saturošas infūzijas sistēmas sastāvdaļas.

Drīkst lietot tikai caurspīdīgu šķīdumu bez jebkādam daļiņām.

Busulfāns ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskām zālēm.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/951/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 22. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kastīte, kas satur 8 flakonus

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
busulfanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna, pēc atšķaidīšanas busulfāna šķīduma koncentrācija ir 0,5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dimetilacetamīds un makrogols 400.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

8 flakoni pa 10 ml

Flakoni satur 60 mg.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/951/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte, kas satur 1 flakonu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
busulfanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna, pēc atšķaidīšanas busulfāna šķīduma koncentrācija ir 0,5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dimetilacetamīds un makrogols 400.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Viens 10 ml flakons.

Flakons satur 60 mg.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/951/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml sterils koncentrāts
busulfanum
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 mg/10 ml

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Busulfanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Busulfan Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Busulfan Fresenius Kabi lietošanas
3. Kā lietot Busulfan Fresenius Kabi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Busulfan Fresenius Kabi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Busulfan Fresenius Kabi un kādam nolūkam to lieto

Šīs zāles satur aktīvo vielu busulfānu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par alkilējošiem līdzekļiem. Pirms transplantācijas busulfāns iznīcina esošās kaulu smadzenes.

Busulfānu lieto pieaugušajiem, jaundzimušiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem **sagatavojošai ārstēšanai pirms transplantācijas.**

Pieaugušajiem Busulfan Fresenius Kabi lieto kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai fludarabīnu.

Jaundzimušiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem šīs zāles lieto kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalānu.

Šo sagatavojošo ārstēšanu Jūs saņemsiet pirms kaulu smadzeņu vai asinsrades cilmes šūnu transplantācijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Busulfan Fresenius Kabi lietošanas

Nelietojiet Busulfan Fresenius Kabi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret busulfānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka varētu būt stāvoklī.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Busulfan Fresenius Kabi ir spēcīgas citotoksiskas zāles, kas izraisa izteiktu asins šūnu skaita samazināšanos. Lietojot ieteicamā devā, šī ir vēlāmā iedarbība. Tādēļ Jūs rūpīgi uzraudzīs.

Iespējams, ka Busulfan Fresenius Kabi lietošana var paaugstināt citu ļaundabīgu audzēju rašanās risku nākotnē.

Jums jāinformē ārsts, ja:

- Jums ir aknu, nieru, sirds vai plaušu darbības traucējumi;
- Jums kādreiz ir bijuši krampji;
- Jūs pašreiz lietojat citas zāles.

Pēc asinsrades šūnu transplantācijas, ja ārstēšana tiek veikta, izmantojot lielas devas un kombinācijā ar citām zālēm, var rasties asins recekļu veidošanās gadījumi mazajos asinsvados.

Citas zāles un Busulfan Fresenius Kabi

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot, tai skaitā zālēm, ko var iegādāties bez receptes. Busulfan Fresenius Kabi var mijiedarboties ar citām zālēm.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja Jūs lietojat itrakonazolu un metronidazolu (lieto dažu infekciju gadījumā) vai ketobemidonu (lieto sāpju ārstēšanai) vai deferazirokss (zāles, ko lieto, lai no organisma izvadītu pārmērīgu dzelzs daudzumu), jo tie var paaugstināt blakusparādību rašanās iespējamību.

Paracetamolu ārstēšanās laikā ar Busulfan Fresenius Kabi vai 72 stundas pirms tās jālieto piesardzīgi.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas laikā ar Busulfan Fresenius Kabi un aptuveni 6 mēnešus pēc tās sievietēm nedrīkst iestatīties grūtniecība.

Sievietēm pirms ārstēšanas ar Busulfan Fresenius Kabi uzsākšanas jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Ja viens no partneriem lieto Busulfan Fresenius Kabi, jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Pēc ārstēšanas ar Busulfan Fresenius Kabi Jums var būt neiespējami palikt stāvoklī (neauglība).

Ja Jūs domājat, ka vēlētos bērnus, Jums tas jāpārrunā ar savu ārstu pirms ārstēšanas. Busulfan Fresenius Kabi var izraisīt arī menopauzes simptomus un meitenēm pirmspubertātes vecumā aizkavēt pubertātes iestāšanos.

Vīriešiem, kurus ārstē ar Busulfan Fresenius Kabi, nav ieteicams kļūt par tēvu terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc tās.

3. Kā lietot Busulfan Fresenius Kabi

Devas un lietošana

Busulfāna devu aprēķinās, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu.

Pieaugušajiem

Busulfan Fresenius Kabi kombinācijā ar ciklofosfamīdu

- Ieteicamā Busulfan Fresenius Kabi deva ir 0,8 mg/kg.
- Katras infūzijas ilgums būs 2 stundas.
- Busulfānu ievada pirms transplantācijas ar 6 stundu intervālu 4 dienas pēc kārtas.

Busulfan Fresenius Kabi kombinācijā ar fludarabīnu

- Ieteicamā busulfāna deva ir 3,2 mg/kg.
- Katras infūzijas ilgums būs 3 stundas.
- Busulfānu ievada pirms transplantācijas vienu reizi dienā 2 vai 3 dienas pēc kārtas.

Jaundzimušiem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem (0-17 gadi)

Ieteicamā Busulfan Fresenius Kabi deva, lietojot to kombinācijā ar ciklofosfamīdu vai melfalānu, ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, un tā var variēt robežās no 0,8 līdz 1,2 mg/kg ķermeņa masas.

Zāles, ko saņemsiet pirms Busulfan Fresenius Kabi ievadīšanas

Pirms Busulfan Fresenius Kabi lietošanas Jums tiks nozīmētas šādas zāles:

- pretkrampju zāles, lai novērstu krampju lēkmju rašanos (fenitoīns vai benzodiazepīni) un
- pretvemšanas līdzekļi, lai novērstu vemšanu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Busulfan Fresenius Kabi var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības

Vissmagākās busulfāna terapijas vai transplantācijas procedūras izraisītās blakusparādības var ietvert cirkulējošo asins šūnu skaita samazināšanos (paredzamā zāļu iedarbība, lai Jūs sagatavotu transplantāta infūzijai), infekciju, aknu darbības traucējumus, tai skaitā, aknu vēnu nosprostošumu, transplantāta atgrūšanas slimību (Jūsu organisms atgrūž transplantātu) un plaušu komplikācijas. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsainu un aknu enzīmus, lai atklātu un ārstētu šos traucējumus.

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

asinis: cirkulējošo asins šūnu (sarkano un balto) un trombocītu skaita samazināšanās. **Infekcijas. Nervu sistēma:** bezmiegs, nemiers, reibonis un depresija. **Uzturs:** ēstgribas zudums, magnija, kalcija, kālija, fosfātu, albumīnu līmeņa pazemināšanās asinīs un cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs. **Sirds-asinsvadu sistēma:** sirdsdarbības paātrināšanās, asinsspiediena paaugstināšanās vai pazemināšanās, vazodilatācija (stāvoklis, kad asinsvadi paplašinās) un asins trombu veidošanās. **Elpošanas sistēma:** elpas trūkums, deguna tecēšana (rinīts), rīkles iekaisums, klepus, žagas, deguna asiņošana, patoloģiski trokšņi elpojot. **Kuņģa-zarnu trakts:** slikta dūša, mutes gļotādas iekaisums, vemšana, sāpes vēderā, caureja, aizcietējumi, grēmas, diskomforts anālās atveres apvidū, šķidrums vēdera dobumā. **Aknas:** aknu palielināšanās, dzelte, aknu vēnu nosprostošanās. **Āda:** izsitumi, nieze, matu izkrišana. **Muskuļi un kauli:** muguras, muskuļu un locītavu sāpes. **Nieres:** kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, diskomforts urinācijas laikā, samazināta urīna izdāle un asins piejaukums urīnā. **Vispārēji traucējumi:** drudzis, galvassāpes, nespēks, drebuļi, sāpes, alerģiska reakcija, tūska, vispārējas sāpes vai iekaisums injekcijas vietā, sāpes krūtīs, gļotādu iekaisums. **Izmeklējumi:** aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un ķermeņa masas pieaugums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

nervu sistēma: apmulsums, nervu sistēmas darbības traucējumi. **Uzturs:** zems nātrija līmenis asinīs.

Sirds-asinsvadu sistēma: sirds ritma

izmaiņas un traucējumi, šķidruma uzkrāšanās telpā ap sirdi vai sirds somiņas iekaisums, samazināts sirds izviedes tilpums. **Elpošanas sistēma:** palielināts elpošanas biežums, elpošanas mazspēja, asinsizplūdumi alveolās, astma, nelielu plaušu daļu kolaps, šķidruma uzkrāšanās ap plaušām. **Kuņģa-zarnu trakts:** barības vada gļotādas iekaisums, zarnu nosprostošums, vemšana ar asinīm. **Āda:** ādas krāsas izmaiņas, ādas apsārtums, ādas lobīšanās. **Nieres:** slāpekļa savienojumu līmeņa paaugstināšanās asinsritē, vidēji smaga nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

nervu sistēma: delīrijs, nervozitāte, halucinācijas, uzbudinājums, smadzeņu darbības traucējumi, asinsizplūdums smadzenēs un krampju lēkmes. **Sirds-asinsvadu sistēma:** augšstilba artērijas tromboze, sirds pārsitieni, sirdsdarbības palēnināšanās, plaša šķidruma noplūde no kapilāriem (sīkajiem asinsvadiem). **Elpošanas sistēma:** skābekļa koncentrācijas pazemināšanās asinīs. **Kuņģa-zarnu trakts:** kuņģa un/vai zarnu asiņošana.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Dzimumdziedzeru disfunkcija.

Lēcas slimības, tai skaitā acs lēcas apduļķošanās (katarakta) un neskaidra redze (keratokonuss).

Menopauzes simptomi un sieviešu neauglība.

Smadzeņu abscess, ādas iekaisums, ģeneralizēta infekcija.

Aknu darbības traucējumi.
Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs.
Paaugstināts urīnskābes un urīnvielas līmenis asinīs.
Nepilna zobu attīstība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Busulfan Fresenius Kabi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes pēc EXP un kastītes pēc “Derīgs līdz”.

Neatvērti flakoni

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiska un fizikāla stabilitāte lietošanas laikā, pēc atšķaidīšanas ar 5 % glikozes šķīdumu vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu, ir pierādīta 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku), uzglabājot 25 °C ± 2 °C vai 12 stundas, uzglabājot 2 °C-8 °C, kam seko 3 stundu ilga uzglabāšana temperatūrā 25 °C ± 2 °C (ieskaitot infūzijas laiku). Nesasaldēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Busulfan Fresenius Kabi satur

- Aktīvā viela ir busulfāns. Viens ml koncentrāta satur 6 mg busulfāna (60 mg/ flakonā). Pēc atšķaidīšanas: viens ml šķīduma satur aptuveni 0,5 mg busulfāna.
- Citas sastāvdaļas ir dimetilacetamīds un makrogols 400.

Busulfan Fresenius Kabi ārējais izskats un iepakojums

Busulfan Fresenius Kabi ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Pēc atšķaidīšanas Busulfan Fresenius Kabi ir dzidrs un bezkrāsains, viskozs šķīdums.

Busulfan Fresenius Kabi tiek piegādāts bezkrāsainos stikla flakonos, no kuriem katrs satur 60 mg busulfāna. Katram flakonam ir noraujams plastmasas plēves pārklājums.

Katrs flakons satur 10 ml koncentrāta.

Iepakojuma lielums:

Iepakojums, kas satur 8 flakonus (8 kartona kastītes ar 1 flakonu katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Vācija

Ražotājs

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU LIETOŠANAI

Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (Busulfanum)

Izlasiet šos norādījumus pirms busulfāna sagatavošanas lietošanai un ievadīšanas.

1. IEPAKOJUMS

Busulfan Fresenius Kabi ir pieejams kā dzidrs, bezkrāsains, viskozs šķīdums 10 ml caurspīdīga, bezkrāsaina stikla (I klase) flakonos. Pirms lietošanas Busulfan Fresenius Kabi jāatšķaida.

2. IETEIKUMI DROŠAI ZĀĻU LIETOŠANAI

Jāievēro procedūras atbilstoši rīcībai ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanai.

Visu šķīduma pārvietošanas procedūru gadījumā stingri jāievēro aseptiskas noteikumi, vēlams izmantot vertikālās laminārās gaisa plūsmas vilkmes skapi.

Tāpat kā lietojot citas citotoksiskas zāles, lietojot un sagatavojot busulfāna šķīdumu, jāievēro piesardzība:

- ieteicams lietot cimdus un aizsargtērpu,
- ja busulfāns vai atšķaidītais busulfāna šķīdums nokļūst uz ādas vai gļotādām, tas nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Atšķaidīšanai nepieciešamā busulfāna un šķīdinātāja daudzuma aprēķināšana

Pirms lietošanas busulfāns jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu injekcijām.

Šķīdinātāja daudzumam jābūt 10 reizes lielākam par busulfāna tilpumu, lai nodrošinātu galīgo busulfāna koncentrāciju aptuveni 0,5 mg/ml.

Ievadīšanai nepieciešamā busulfāna un šķīdinātāja daudzumu pacientam ar ķermeņa masu Y kg var aprēķināt sekojoši:

- Busulfāna daudzums:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = \text{atšķaidīšanai nepieciešamais busulfāna daudzums A ml}$$

Y: pacienta ķermeņa masa kg

D: busulfāna deva (skatīt 4.2. apakšpunktu)

- Šķīdinātāja daudzums:

$$(A \text{ ml busulfāna}) \times (10) = B \text{ ml šķīdinātāja}$$

Lai pagatavotu galīgās koncentrācijas šķīdumu infūzijai, (A) ml busulfāna jāpievieno (B) ml šķīdinātāja (9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5 % glikozes šķīduma

injekcijām).

Šķīduma sagatavošana infūzijai

Busulfānu jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot sterilitāti.

- Izmantojot šļirci, kas nav izgatavota no polikarbonāta, ar adatu:
 - no flakona šļircē jāievelk aprēķinātais busulfāna daudzums;
 - šļirces saturu jāievada infūzijas maisā (vai šļircē), kas jau satur aprēķināto izvēlētajā šķīdinātāja daudzumu. Busulfan Fresenius Kabi vienmēr jāpievieno šķīdinātājam, nevis šķīdinātāju Busulfan Fresenius Kabi. Busulfan Fresenius Kabi nedrīkst ievadīt infūzijas maisā, kas nesatur 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām;
- Pagatavotais šķīdums rūpīgi jāsamaisa, apgrīžot maisu vairākas reizes.

Pēc atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 0,5 mg busulfāna.

Atšķaidītais busulfāns ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums

Norādījumi lietošanai

Pirms un pēc katras infūzijas izskalojiet katetru ar apmēram 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5 % glikozes šķīduma injekcijām.

Tā kā ātra busulfāna infūzija nav pārbaudīta un nav ieteicama, atlikušās zāles nedrīkst ievadīt infūzijas sistēmā.

Visa nozīmētā busulfāna deva jāievada divu vai trīs stundu laikā atkarībā no sagatavojošās terapijas.

Nelielus tilpumus var ievadīt 2 stundu laikā, izmantojot elektriskās šļirces. Šajā gadījumā jāizmanto infūzijas ierīces ar minimālu priekštelpu (tas ir, 0,3-0,6 ml), ko uzpilda ar zāļu šķīdumu tieši pirms busulfāna infūzijas, tad izskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai glikozes šķīdumu (5 %) injekcijām.

Busulfānu nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaicīgi ar citiem intravenoziem šķīdumiem.

Nesaderības dēļ busulfānu nedrīkst izmantot polikarbonātu saturošas infūzijas sistēmas sastāvdaļās.

Tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai caurspīdīgu šķīdumu bez jebkādam daļiņām.

Uzglabāšanas apstākļi

Neatvērti flakoni:

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Atšķaidīts šķīdums

Ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atšķaidīšanas ar 5 % glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām lietošanas laikā 8 stundas (ieskaitot infūzijas laiku) pēc atšķaidīšanas, uzglabājot temperatūrā 25 °C ± 2 °C vai 12 stundas pēc atšķaidīšanas, uzglabājot temperatūrā 2 °C-8 °C un pēc tam 3 stundas temperatūrā 25 °C ± 2 °C (ieskaitot infūzijas laiku).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas.

Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi lietošanas laikā ir lietotāja atbildībā un parasti tiem jāatbilst iepriekš minētajiem apstākļiem, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Nesasadēt atšķaidīto šķīdumu.

3. ATBILSTOŠAS IZNĪCINĀŠANAS PROCEDŪRA

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši ar vietējām prasībām citotoksiskām zālēm.