

Busulfan-ratiopharm® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Busulfan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Busulfan-ratiopharm® und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Busulfan-ratiopharm® beachten?
3. Wie ist Busulfan-ratiopharm® anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Busulfan-ratiopharm® aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Busulfan-ratiopharm® und wofür wird es angewendet?



Busulfan-ratiopharm® enthält den Wirkstoff Busulfan, der zur Gruppe der Alkylantien gehört. Busulfan-ratiopharm® zerstört das körpereigene Knochenmark vor der Transplantation. Busulfan-ratiopharm® wird bei Erwachsenen, Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen als **Therapie vor einer Transplantation** eingesetzt. Bei Erwachsenen wird Busulfan-ratiopharm® in Kombination mit Cyclophosphamid oder Fludarabin eingesetzt. Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen wird Busulfan-ratiopharm® in Kombination mit Cyclophosphamid oder Melphalan eingesetzt. Sie erhalten dieses Arzneimittel zur Vorbereitung vor einer Knochenmarktransplantation oder einer Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Busulfan-ratiopharm® beachten?



Busulfan-ratiopharm® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Busulfan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie eine Schwangerschaft vermuten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Busulfan-ratiopharm® ist ein sehr wirksames zytotoxisches Arzneimittel, das eine starke Abnahme Ihrer Blutzellen bewirkt. In der empfohlenen Dosierung ist dies der erwünschte Effekt. Deshalb werden Sie sorgfältig überwacht.

Es ist möglich, dass die Anwendung von Busulfan-ratiopharm® das Risiko für das Auftreten einer späteren anderen malignen Erkrankung erhöht.

Sie sollten mit Ihrem Arzt sprechen:

- wenn Sie eine Leber-, Nieren-, Herz- oder Lungenerkrankung haben,
- wenn Sie Krampfanfälle in der Vorgeschichte hatten,
- wenn Sie zur Zeit andere Arzneimittel einnehmen.

Nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) mit hochdosierter Anwendung Ihrer Behandlung in Kombination mit anderen Arzneimitteln kann es zur Bildung von Blutgerinnseln in kleinen Blutgefäßen kommen.

Anwendung von Busulfan-ratiopharm® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Busulfan-ratiopharm® kann zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor allem, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Deferasirox (ein Arzneimittel zur Entfernung von überschüssigem Eisen aus Ihrem Körper).

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Metronidazol (angewandt für bestimmte Arten von Infektionen) oder Ketobemidon (angewandt in der Schmerzbehandlung) erforderlich, da sich dadurch das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Paracetamol soll innerhalb von 72 Stunden vor der Anwendung von Busulfan-ratiopharm® oder zusammen mit Busulfan-ratiopharm® nur mit Vorsicht angewandt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie mit Busulfan-ratiopharm® behandelt werden. Frauen dürfen während der Behandlung mit Busulfan-ratiopharm® und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger sein bzw. werden.

Frauen müssen vor der Behandlung mit Busulfan-ratiopharm® das Stillen einstellen.

Empfängnisverhütende Maßnahmen müssen auch durchgeführt werden, wenn der Partner mit Busulfan-ratiopharm® behandelt wird.

Möglicherweise können Sie nach der Behandlung mit Busulfan nicht mehr schwanger werden (Unfruchtbarkeit). Wenn Sie den Wunsch haben Kinder zu bekommen, sollten Sie dies vor der Behandlung mit Ihrem Arzt besprechen. Busulfan-ratiopharm® kann auch Symptome der Menopause (Ausbleiben der Regelblutung) hervorrufen und bei vorpubertären Mädchen das Einsetzen der Pubertät verhindern.

Männer, die mit Busulfan-ratiopharm® behandelt werden, sollten während und bis 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zeugen.

3. Wie ist Busulfan-ratiopharm® anzuwenden?

Dosierung und Anwendung

Die Dosis an Busulfan-ratiopharm® wird nach Ihrem Körpergewicht berechnet.

Bei Erwachsenen:

Busulfan-ratiopharm® in Kombination mit Cyclophosphamid:

- Die empfohlene Dosis von Busulfan-ratiopharm® beträgt 0,8 mg/kg
- Jede Infusion dauert 2 Stunden
- Busulfan-ratiopharm® wird in sechsstündlichen Intervallen während 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Transplantation gegeben.

Busulfan-ratiopharm® in Kombination mit Fludarabin:

- Die empfohlene Dosis von Busulfan-ratiopharm® beträgt 3,2 mg/kg
- Jede Infusion dauert 3 Stunden
- Busulfan-ratiopharm® wird einmal täglich während 2 oder 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Transplantation gegeben.

Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (0 bis 17 Jahre):

Die empfohlene Dosis von Busulfan-ratiopharm® in Kombination mit Cyclophosphamid oder Melphalan richtet sich nach dem Körpergewicht und variiert zwischen 0,8 und 1,2 mg/kg.

- Jede Infusion dauert 2 Stunden
- Busulfan-ratiopharm® wird in sechsstündlichen Intervallen während 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Transplantation gegeben.

Arzneimittel vor der Behandlung mit Busulfan-ratiopharm®

Vor der Behandlung mit Busulfan-ratiopharm® erhalten Sie

- Arzneimittel um Krampfanfälle zu vermeiden (Phenytoin oder Benzodiazepine) und
- Arzneimittel um Erbrechen zu vermeiden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?



Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Busulfan-Therapie oder der Transplantation können eine Abnahme der zirkulierenden Blutzellen (beabsichtigte Wirkung des Arzneimittels als Vorbereitung zur Infusion Ihres Transplantates), Infektionen, Lebererkrankungen einschließlich Verschluss einer Lebervene, eine Transplantat-Wirt-Reaktion (die Spenderzellen greifen Ihren Körper an) und Lungenkomplikationen einschließen. Ihr Arzt wird Ihre Blut- und Leberwerte in regelmäßigen Abständen überprüfen, um diese Ereignisse zu erkennen und zu behandeln.

Folgende weitere Nebenwirkungen können auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blut:* Abnahme der Blutzellen (rote und weiße) und der Blutplättchen.
- Infektionen:*
- Nervensystem:* Schlaflosigkeit, Angstzustände, Benommenheit und Depression.
- Ernährung:* Appetitverlust, Abnahme von Magnesium, Kalzium, Kalium, Phosphat, Albumin im Blut und Erhöhung des Blutzuckers.
- Herz:* Erhöhung der Herzfrequenz, Erhöhung oder Verminderung des Blutdrucks, Vasodilatation (Erweiterung der Blutgefäße) und Blutgerinnsel.
- Atemwege:* Kurzatmigkeit, Nasensekretbildung (Rhinitis), Halsentzündung, Husten, Schluckauf, Nasenbluten, abnormale Atemgeräusche.
- Magen-Darm:* Übelkeit, Entzündungen der Mundschleimhaut, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Sodbrennen, Beschwerden am After, Flüssigkeit in der Bauchhöhle
- Leber:* vergrößerte Leber, Gelbsucht, Verschluss einer Lebervene.
- Haut:* Ausschlag, Juckreiz, Haarverlust.
- Muskel und Knochen:* Rücken-, Muskel- und Gelenkschmerzen.
- Nieren:* Erhöhung des Kreatininwertes im Blut, Beschwerden beim Wasserlassen, Verminderung der Harnausscheidung und Blut im Urin.
- Allgemein:* Fieber, Kopfschmerzen, Schwäche, Schüttelfrost, Schmerzen, allergische Reaktion, Ödeme, Schmerzen, Entzündung an der Injektionsstelle, Brustschmerzen, Schleimhautentzündung.
- Untersuchungen:* erhöhte Leberenzymwerte und Gewichtszunahme.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Nervensystem:* Verwirrtheit, Erkrankungen des Nervensystems.
- Ernährung:* Verminderung des Natriums im Blut.
- Herz:* Änderungen und Störungen des Herzrhythmus, Flüssigkeitsansammlung oder Entzündung um das Herz, Verminderung der Herzleistung.
- Atemwege:* Erhöhung des Atemrhythmus, Atemstörung, alveoläre Blutungen, Asthma, Zusammensinken von kleinen Teilen der Lunge, Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Lunge.
- Magen-Darm:* Entzündung der Schleimhaut der Speiseröhre, Darmlähmung, Bluterbrechen
- Haut:* Pigmentstörungen, Hautrötung, Hautabschilferung.
- Niere:* Erhöhung der Menge an Stickstoffverbindungen im Blut, mittelgradige Nierenfunktionsstörung, Nierenerkrankung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nervensystem:* Delirium, Nervosität, Halluzination, Unruhe, Hirnfunktionsstörung, Hirnblutung und Krampfanfall.
- Herz:* Blutgerinnsel in der Oberschenkelarterie, zusätzliche Herzschläge, Verminderung der Herzfrequenz, diffuse Kapillarundichtigkeit (kleine Blutgefäße).
- Atemwege:* Verminderung des Sauerstoffgehaltes im Blut.
- Magen-Darm:* Magen- und/oder Darmblutung.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Funktionsstörung der Geschlechtsorgane.

Erkrankungen der Augenlinsen einschließlich Linsentrübung (Katarakt), verschwommenes Sehen (Hornhautverdünnung).

Symptome der Menopause (Ausbleiben der Regelblutung) und Unfruchtbarkeit bei Frauen.

Hirnabszess, Hautentzündung, generalisierte Infektion.

Lebererkrankungen.

Anstieg der Lactat-Dehydrogenase-Werte im Blut.

Anstieg der Harnsäure- und Harnstoffwerte im Blut.

Unvollständige Entwicklung der Zähne.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.



5. Wie ist Busulfan-ratiopharm® aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche:

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Verdünte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch und Verdünnung in 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken oder 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) zu Injektionszwecken wurde für 8 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) nach Verdünnung nachgewiesen, wenn die Lösung bei 20 °C ± 5 °C aufbewahrt wurde, und für 12 Stunden nach Verdünnung, wenn sie bei 2 °C – 8 °C und anschließend 3 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) bei 20 °C ± 5 °C aufbewahrt wurde. Nicht einfrieren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die Verdünnung muss unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen erfolgen und die oben genannten Bedingungen für die Haltbarkeit und die Lagerung müssen eingehalten werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen



Was Busulfan-ratiopharm® enthält

- Der Wirkstoff ist Busulfan.
 - 1 ml Konzentrat enthält 6 mg Busulfan (60 mg in der Durchstechflasche).
 - Nach der Verdünnung: 1 ml Lösung enthält ca. 0,5 mg Busulfan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dimethylacetamid und Macrogol 400

Wie Busulfan-ratiopharm® aussieht und Inhalt der Packung

Busulfan-ratiopharm® ist eine klare, farblose Lösung.

Busulfan-ratiopharm® ist erhältlich in durchsichtigen Glasdurchstechflaschen (Typ I) mit einem Stopfen aus Butylgummi, der mit einem FluroTec-Harzüberzug und einer Aluminiumkappe mit Polypropylenscheibe bedeckt ist

Busulfan-ratiopharm® ist in einer Großpackung mit 8 (2 Träger à 4) Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Hersteller

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.
11th Ion Mihalache Boulevard
011171 Bucharest 1
Rumänien

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Deutschland:	Busulfan-ratiopharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Kroatien:	Busulfan Pliva 6 mg/ml konzentrat za otopinu za infuziju
Niederlande:	Busulfan Teva 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
Ungarn:	Busulfan Teva 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2021.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

HINWEISE ZUR HERSTELLUNG

Busulfan-ratiopharm® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Busulfan

Lesen Sie die Herstellungshinweise vor Zubereitung und Anwendung von Busulfan-ratiopharm®.

1. DARREICHUNGSFORM

Busulfan-ratiopharm® steht als klare, farblose Lösung in durchsichtigen 10 ml-Glasdurchstechflaschen (Typ I) zur Verfügung. Busulfan-ratiopharm® muss vor Gebrauch verdünnt werden.

2. EMPFEHLUNG ZUM SICHEREN UMGANG MIT DEM ARZNEIMITTEL

Die Vorschriften für die sachgerechte Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden.

Alle Transferschritte erfordern ein strikt aseptisches Vorgehen, vorzugsweise unter einem Sicherheitsabzug mit senkrechter Laminarströmung.

Wie mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln muss die Handhabung und Zubereitung der Busulfan-ratiopharm®-Lösung mit Vorsicht erfolgen:

- Das Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung wird empfohlen.
- Falls Busulfan-ratiopharm® oder verdünnte Busulfan-ratiopharm®-Lösung mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, muss die Haut oder Schleimhaut sofort gründlich mit Wasser gespült werden.

Berechnung der Menge an Busulfan-ratiopharm® zur Verdünnung und der Menge an Verdünnungsmittel

Busulfan-ratiopharm® muss vor Infusion mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder mit 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken verdünnt werden. Die Menge des Verdünnungsmittels muss das 10-fache Volumen von Busulfan-ratiopharm® betragen, um sicherzustellen, dass die Endkonzentration von Busulfan-ratiopharm® etwa 0,5 mg/ml beträgt.

Für einen Patienten mit einem Körpergewicht von Y kg würden sich die einzusetzenden Mengen an Busulfan-ratiopharm® und dem Verdünnungsmittel wie folgt errechnen lassen:

- Menge an Busulfan-ratiopharm®:

$$\frac{Y \text{ [kg]} \times D \text{ [mg/kg]}}{6 \text{ [mg/ml]}} = (A) \text{ ml Busulfan-ratiopharm® zur Verdünnung}$$

Y: Körpergewicht des Patienten in kg

D: Busulfan-ratiopharm®-Dosis (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.2)

- Menge an Verdünnungsmittel:

$$(A \text{ ml Busulfan-ratiopharm®}) \times (10) = (B) \text{ ml Verdünnungsmittel}$$

Um die endgültige Infusionslösung zuzubereiten, müssen (A) ml Busulfan-ratiopharm® zu (B) ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml [0,9%iger] Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken) gegeben werden.

Zubereitung der Infusionslösung:

Busulfan-ratiopharm® muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.

- Spritze mit Nadel (keine Polykarbonatspritze) verwenden:

- Das berechnete Volumen an Busulfan-ratiopharm® ist der Durchstechflasche zu entnehmen.
- Den Inhalt der Spritze in einen Infusionsbeutel (oder eine Perfusorspritze) injizieren, der bereits die berechnete Menge an ausgewähltem Verdünnungsmittel enthält. Busulfan-ratiopharm® muss immer zum Verdünnungsmittel gegeben werden, nie das Verdünnungsmittel zu Busulfan-ratiopharm®. Busulfan-ratiopharm® nur in den Infusionsbeutel geben, wenn dieser 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%ige Glucoselösung zu Injektionszwecken enthält.

- Die Lösung muss gründlich durch mehrmaliges Wenden des Infusionsbeutels gemischt werden.

Nach Verdünnung enthält 1 ml Infusionslösung 0,5 mg Busulfan.

Verdünntes Busulfan-ratiopharm® ist eine klare farblose Lösung.

Handhabung:

Spülen Sie vor und nach jeder Infusion den Dauerkatheterschlauch mit ca. 5 ml der 9 mg/ml (0,9%igen) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder der 5%igen Glucoselösung zu Injektionszwecken.

Keine Arzneimittelreste als schnelle Infusion von Busulfan-ratiopharm® aus dem Infusionsbesteck spülen, da diese noch nicht geprüft und nicht empfohlen ist.

Die gesamte zur Anwendung vorgesehene Menge an Busulfan-ratiopharm® soll je nach Konditionierungsregime über zwei oder drei Stunden infundiert werden.

Geringe Mengen können unter Verwendung von Spritzenpumpen über 2 Stunden gegeben werden.

In diesem Fall sollten Infusionssysteme mit minimalem Totraumvolumen (z. B. 0,3 – 0,6 ml) verwendet werden, die vor Beginn der eigentlichen Busulfan-ratiopharm®-Infusion mit Arzneimittellösung gefüllt und nach der Infusion mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken gespült werden.

Busulfan-ratiopharm® darf nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Lösungen infundiert werden.

Verwenden Sie aufgrund von Inkompatibilitäten keine Infusionskomponenten, die Polycarbonat enthalten, zusammen mit Busulfan-ratiopharm®.

Nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nur eine klare Lösung frei von Partikeln darf verwendet werden.

Aufbewahrungsbedingungen

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Verdünte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch und Verdünnung in 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken oder 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) zu Injektionszwecken wurde nachgewiesen für 8 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) nach Verdünnung bei 20 °C ± 5 °C oder 12 Stunden nach Verdünnung bei 2 °C-8 °C und anschließend 3 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) bei 20 °C ± 5 °C.

Nach mikrobiologischen Gesichtspunkten soll das Arzneimittel unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden.

3. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

Versionscode: Z04