

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
Busulfan Zentiva, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Busulfanum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Busulfan Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Busulfan Zentiva
3. Jak stosować Busulfan Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Busulfan Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Busulfan Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Busulfan Zentiva zawiera substancję czynną busulfan, który należy do grupy leków zwanych czynnikami alkilującymi. Busulfan Zentiva niszczy istniejący szpik kostny przed otrzymaniem przeszczepu.

Busulfan Zentiva jest stosowany u dorosłych, noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w **leczeniu przed zabiegiem przeszczepienia**.

U dorosłych Busulfan Zentiva jest stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub fludarabiną. U noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży Busulfan Zentiva jest stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem.

Ten lek podaje się przed otrzymaniem przeszczepu szpiku kostnego lub komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Busulfan Zentiva

Kiedy nie stosować leku Busulfan Zentiva:

- jeśli pacjent ma uczulenie na busulfan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa ciążę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Busulfan Zentiva jest silnym lekiem cytotoksycznym, który powoduje znaczne zmniejszenie liczby komórek krwi. W dawce zalecanej jest to efekt pożądaný. Dlatego pacjent podlega uważnej obserwacji. Istnieje możliwość, że stosowanie leku Busulfan Zentiva spowoduje wzrost ryzyka wystąpienia innej choroby nowotworowej w przyszłości.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli występują choroby wątroby, nerek, serca i płuc,
- jeśli w przeszłości występowały drgawki,
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki w chwili obecnej.

Przypadki powstawania zakrzepów w małych naczyniach krwionośnych mogą wystąpić po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT) po zastosowaniu dużych dawek leczniczych w skojarzeniu z innymi lekami.

Busulfan Zentiva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Busulfan Zentiva może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- deferyzooks (lek stosowany do usuwania nadmiaru żelaza z organizmu).

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli stosuje się itrakonazol i metronidazol (stosowane w niektórych rodzajach zakażeń) lub ketobemidon (stosowany w leczeniu bólu), ponieważ mogą one nasilać działania niepożądane.

Ostrożnie należy stosować paracetamol w ciągu 72 godzin przed lub jednocześnie z podaniem leku Busulfan Zentiva.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że pacjentka jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem leku Busulfan Zentiva należy poradzić się lekarza. Kobietom nie wolno zajść w ciążę podczas leczenia lekiem Busulfan Zentiva oraz 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety muszą przestać karmić piersią przed rozpoczęciem leczenia lekiem Busulfan Zentiva.

Jeżeli którykolwiek z partnerów jest leczony lekiem Busulfan Zentiva, należy stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Po leczeniu lekiem Busulfan Zentiva może nie być możliwe zajście w ciążę (bezpłodność). Jeżeli rozważa się posiadanie potomstwa, należy omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Busulfan Zentiva może także wywoływać objawy przekwitania, a u dziewczynek przed pokwitaniem może hamować dojrzewanie.

Mężczyznom leczonym lekiem Busulfan Zentiva zaleca się nieplanowanie ojcostwa podczas leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu.

3. Jak stosować Busulfan Zentiva

Dawka i sposób podawania:

Dawkę busulfanu oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta.

Dorośli:

Busulfan Zentiva w skojarzeniu z cyklofosfamidem:

- Zalecana dawka leku Busulfan Zentiva wynosi 0,8 mg/kg masy ciała.
- Każda infuzja trwa 2 godziny.
- Busulfan Zentiva jest podawany co 6 godzin w trakcie 4 kolejnych dni przed zabiegiem przeszczepienia.

Busulfan Zentiva w skojarzeniu z fludarabiną:

- Zalecana dawka leku Busulfan Zentiva wynosi 3,2 mg/kg masy ciała.
- Każda infuzja trwa przez 3 godziny.
- Busulfan jest podawany raz na dobę w trakcie 2 lub 3 kolejnych dni przed zabiegiem przeszczepienia.

Noworodki, niemowlęta, dzieci i młodzież (0-17 lat):

Dawkę zalecaną leku Busulfan Zentiva w połączeniu z cyklofosfamidem lub melfalanem oblicza się na podstawie masy ciała; mieści się ona w granicach 0,8 - 1,2 mg/kg m.c.

- Każda infuzja trwa 2 godziny.
- Busulfan Zentiva jest podawany co 6 godzin przez 4 kolejne dni przed przeszczepieniem.

Leki podawane przed podaniem leku Busulfan Zentiva:

Przed podaniem leku Busulfan Zentiva, pacjent otrzymuje:

- leki przeciwdrgawkowe zapobiegające napadom drgawkowym (fenytoina lub benzodiazepiny) i
- leki przeciwwymiotne zapobiegające nudnościom (wymiotom).

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane:

Najcięższe działania niepożądane po zastosowaniu busulfanu lub samym zabiegu przeszczepienia mogą obejmować zmniejszenie liczby krążących komórek krwi (zamierzony efekt działania leku w celu przygotowania do przeszczepienia), zakażenie, zaburzenia ze strony wątroby, w tym blokada żył wątrobowych, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (przeszczep atakuje organizm pacjenta) oraz powikłania płucne. Lekarz będzie regularnie monitorował wyniki badań morfologii krwi i enzymów wątrobowych w celu wykrycia i leczenia tych powikłań.

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby krążących komórek krwi (czerwonych i białych) oraz płytek krwi
- zakażenia
- bezsenność, lęk, zawroty głowy i depresja
- utrata apetytu, zmniejszenie stężenia magnezu, wapnia, potasu, fosforanów i albumin we krwi oraz zwiększenie stężenia cukru we krwi
- przyspieszenie rytmu serca, wzrost lub spadek ciśnienia krwi, rozszerzenie naczyń (zwiększenie średnicy naczyń krwionośnych) i skrzepy krwi
- skrócenie oddechu, wydzielina z nosa (nieżyt), ból gardła, kaszel, czkawka, krwawienie z nosa, nieprawidłowe odgłosy oddechowe
- nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zgaga, dyskomfort w okolicy odbytu, płyn w jamie brzusznej
- powiększenie wątroby, żółtaczka (zażółcenie skóry lub białek oczu), zatkanie żyły wątrobowej
- wysypka, swędzenie, utrata włosów
- bóle pleców, mięśni i stawów
- zwiększenie usuwania produktów przemiany materii, kreatyniny, która przechodzi przez nerki w celu przefiltrowania i wydalenia z moczem, (wydalenie kreatyniny), dyskomfort podczas oddawania moczu, zmniejszenie wydalanego moczu i krwimocz
- gorączka, ból głowy, osłabienie, dreszcze, ból, reakcja alergiczna, obrzęk (nagromadzenie płynu), ból lub zapalenie w miejscu podania, ból w klatce piersiowej, zapalenie błon śluzowych
- zwiększone stężenie enzymów wątrobowych i zwiększenie masy ciała
- porażenie jelita

Często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- splątanie, zaburzenia układu nerwowego
- małe stężenie sodu we krwi
- zmiany i zaburzenia rytmu serca, obecność płynu w osierdziu lub stan zapalny osierdzia, zmniejszenie ilości krwi, którą serce pompuje do układu krążenia (pojemność minutowa serca)
- zwiększenie częstości oddechów, niewydolność oddechowa, krwawienie z wypełnionych powietrzem torebek w płucach zwanych pęcherzykami płucnymi (krwotoki pęcherzykowe), astma, zapadnięcie niewielkich obszarów płuca, płyn w opłucnej
- zapalenie błony śluzowej przełyku, porażenie jelit, wymioty krwią (nudności),
- przebarwienia skóry, zaczerwienienie skóry, łuszcząca się skóra (złuszczenie się)

- zwiększenie stężenia związków azotowych we krwi, umiarkowana niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek

Niezbyt często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów):

- majaczenie (znaczna dezorientacja), nerwowość, omamy (widzenie rzeczy, których w rzeczywistości nie ma), pobudzenie (lęk lub nerwowość), zaburzenia czynności mózgu, udar krwotoczny mózgu, i drgawki
- zakrzep tętnicy w udzie (tętnicy udowej), dodatkowe skurcze serca, zwolnienie czynności serca, znacznego stopnia utrata płynu z naczyń włosowatych (małe naczynia krwionośne)
- zmniejszenie zawartości tlenu we krwi
- krwawienie z żołądka i (lub) jelita

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Dysfunkcja gruczołów płciowych
- Zaburzenia soczewki, w tym zmętnienie soczewki oka (zaćma) oraz niewyraźne widzenie (ścieńczenie rogówki)
- Objawy przekwitania oraz bezpłodność u kobiet
- Ropień mózgu, zapalenie skóry, uogólnione zakażenie
- Zaburzenia wątroby
- Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i mocznika we krwi
- Niepełny rozwój uzębienia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Busulfan Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki i na pudełku tekturowym po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zamknięte fiołki:

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Roztwór rozcieńczony:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu w okresie 8 godzin (w tym czas wlewu) po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C lub w okresie 6 godzin po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 2°C-8°C, a następnie w okresie 3 godzin przechowywania w temperaturze 20° ± 5°C (w tym czas wlewu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy użyć natychmiast, chyba, że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania leku. Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Busulfan Zentiva

- Substancją czynną leku jest busulfan. Jeden ml koncentratu zawiera 6 mg busulfanu (60 mg w fiolce). Po rozcieńczeniu: jeden ml roztworu zawiera około 0,5 mg busulfanu.
- Pozostałe składniki to: dimetyloacetamid, makrogol 400 i kwas cytrynowy bezwodny.

Jak wygląda Busulfan Zentiva i co zawiera opakowanie

Busulfan Zentiva zawiera koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i jest dostarczany we fiolkach z bezbarwnego szkła, każda fiołka zawiera 60 mg busulfanu.

Busulfan Zentiva jest dostępny w pojedynczych opakowaniach po 1 fiołce lub opakowaniach zbiorczych zawierających 8 fiołek. Po rozcieńczeniu, Busulfan Zentiva jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

Fiolki mogą (lub nie) być pokryte rękawami z folii termokurczliwej, jak również posiadać (lub nie) plastikową osłonę w postaci krążka zabezpieczającego spód fiołki. Ta plastikowa osłona nie styka się bezpośrednio z produktem leczniczym i ma na celu dodatkową ochronę podczas transportu. Poprawia to bezpieczeństwo podczas obchodzenia się z produktem leczniczym zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i personel farmaceutyczny.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37, Praga 10
Republika Czeska

Wytwórca¹/ Importer:

Emcure Pharma UK Ltd
Basepoint Business Centre
110 Butterfield, Great Marlings
Luton, LU2 8DL
Wielka Brytania

MIAS Pharma Limited

Suite 2, Stafford House, Strand Road
Portmarnock, Co. Dublin
Irlandia

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Wielka Brytania	:	Busulfan Tillomed 6mg/ml concentrate for Solution for Infusion
Francja	:	Busulfan Tillomed 6mg/ml solution à diluer pour perfusion
Włochy	:	Busulfan Tillomed
Niemcy	:	Busulfan Zentiva 6mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Hiszpania	:	Busulfano Tillomed 6mg/ml concentrado para solución para perfusion EFG
Polska	:	Busulfan Zentiva

¹ Tylko faktyczne miejsce wydania partii wymienione w wydrukowanej ulotce

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Zentiva Polska Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
tel.: +48 22 375 92 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

WYTYCZNE DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA ROZTWORU

Busulfan Zentiva, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Busulfan

Należy zapoznać się z treścią wytycznych przed przygotowaniem i podaniem leku Busulfan Zentiva.

1. OPIS

Busulfan Zentiva jest dostępny w postaci klarownego, bezbarwnego roztworu w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I. Busulfan Zentiva należy rozcieńczyć przed podaniem.

2. ZALECENIA DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA

Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania pozostałości przeciwnowotworowych leków.

Wszystkie procedury przygotowawcze wymagają ścisłego przestrzegania technik aseptycznych, najlepiej z zastosowaniem wyciągu z pionowym przepływem laminarnym.

Podobnie jak w przypadku innych związków cytotoksycznych, podczas stosowania i przygotowania roztworu busulfanu należy postępować ostrożnie:

- zaleca się stosowanie rękawiczek i ubrań ochronnych.
- w przypadku kontaktu koncentratu lub rozcieńczonego roztworu busulfanu ze skórą lub błoną śluzową, należy cały obszar natychmiast dokładnie przemyć wodą.

Obliczanie ilości leku Busulfan Zentiva do rozcieńczenia i ilości rozpuszczalnika

Busulfan Zentiva należy rozcieńczyć przed podaniem przy użyciu 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Ilość rozpuszczalnika musi być 10-krotnie większa od objętości leku Busulfan Zentiva, tak aby końcowe stężenie busulfanu wynosiło około 0,5 mg/ml.

Ilość leku Busulfan Zentiva i rozpuszczalnika należy policzyć w następujący sposób:
dla pacjenta o masie ciała Y kg:

- Ilość leku Busulfan Zentiva:

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

----- = A ml leku Busulfan Zentiva do rozcieńczenia

6 (mg/ml)

Y: masa ciała pacjenta w kg

D: dawka leku Busulfan Zentiva (patrz ChPL punkt 4.2)

- Ilość rozpuszczalnika:

$(A \text{ ml leku Busulfan Zentiva}) \times (10) = B \text{ ml rozpuszczalnika}$

W celu przygotowania ostatecznego roztworu do infuzji, dodać (A) ml leku Busulfan Zentiva do (B) ml rozpuszczalnika [0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań].

Przygotowanie roztworu do infuzji

Busulfan Zentiva musi być przygotowywany przy użyciu sterylnego sprzętu przez fachowy personel medyczny.

- Używając niepoliwęglanowej strzykawki z igłą:
 - Obliczoną objętość koncentratu pobrać z fiolki.
 - Zawartość strzykawki wstrzyknąć do worka infuzyjnego (lub strzykawki), który już zawiera obliczoną objętość wybranego rozpuszczalnika. Busulfan Zentiva zawsze musi być dodawany do rozpuszczalnika, a nie rozpuszczalnik do koncentratu. Leku Busulfan Zentiva nie wolno wstrzykiwać do worka infuzyjnego, który nie zawiera 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.
- Roztwór po rozcieńczeniu dokładnie wymieszać przez kilkakrotne odwrócenie
 - Po rozcieńczeniu, 1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,5 mg busulfanu.
 - Po rozcieńczeniu Busulfan Zentiva jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

Instrukcje dotyczące stosowania

Przed i po każdej infuzji, przepłukać założony cewnik żylny przy użyciu około 5 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Lek zalegający w przewodach nie może zostać wypłukany, ponieważ nie badano działania szybkiej infuzji roztworu busulfanu i w związku z tym nie zaleca się takiego sposobu postępowania.

Całkowita przepisana dawka busulfanu powinna być podana w ciągu dwóch lub trzech godzin, w zależności od schematu kondycjonującego.

Niewielkie objętości można podawać w ciągu 2 godzin wykorzystując strzykawki elektryczne. W tym przypadku należy stosować zestawy do infuzji o minimalnej pojemności napełniania przed użyciem (tzn. 0,3-0,6 ml), napełnione roztworem leku przed rozpoczęciem infuzji busulfanu i następnie przepłukane 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzyknięć lub 5% roztworem glukozy do wstrzyknięć.

Roztworu busulfanu nie wolno podawać jednocześnie z innym roztworem dożylnym.

Nie stosować strzykawek poliwęglanowych do roztworu busulfanu.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Stosować wyłącznie roztwór klarowny, bez zmętnień.

Warunki przechowywania

Zamknięte fiolki:

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Roztwór rozcieńczony:

Stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań potwierdzono w okresie 8 godzin (w tym czas wlewu), pod warunkiem przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C lub w okresie 6 godzin po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, pod warunkiem przechowywania w temperaturze 2°C - 8°C, a następnie w okresie 3 godzin przechowywania w temperaturze 20°C ± 5°C (w tym czas wlewu).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu.

3. PROCEDURA USUWANIA POZOSTAŁOŚCI LEKU

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla cytotoksycznych produktów leczniczych.