Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Busulfan Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: 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 Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Busulfan Accord beachten?
3. Wie ist Busulfan Accord anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Busulfan Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Busulfan Accord und wofür wird es angewendet?

Busulfan Accord enthält den Wirkstoff Busulfan, der zur Gruppe der Alkylantien gehört. Busulfan Accord zerstört das körpereigene Knochenmark vor der Transplantation.

Busulfan Accord wird bei Erwachsenen, Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen **als Therapie vor einer Transplantation** eingesetzt.
Bei Erwachsenen wird Busulfan Accord in Kombination mit Cyclophosphamid oder Fludarabin eingesetzt.
Bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen wird Busulfan Accord 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 Accord beachten?

Busulfan Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem, wenn Sie Deferasirox (ein Arzneimittel zur Entfernung von überschüssigem Eisen aus Ihrem Körper) einnehmen. Busulfan Accord kann zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen.

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 Accord oder zusammen mit Busulfan Accord nur mit Vorsicht angewandt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit
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 Accord behandelt werden. Frauen dürfen während der Behandlung mit Busulfan Accord und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger sein bzw. werden.
Frauen müssen vor der Behandlung mit Busulfan Accord das Stillen einstellen.

Angemessene empfängnisverhütende Maßnahmen müssen auch durchgeführt werden, wenn der Partner mit Busulfan Accord 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 Accord kann auch Symptome der Menopause hervorrufen und bei vorpubertären Mädchen das Einsetzen der Pubertät verhindern.

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

"Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen."

3. Wie ist Busulfan Accord anzuwenden?

Dosierung und Anwendung:
Die Dosis an Busulfan Accord wird nach Ihrem Körpergewicht berechnet.

Erwachsene:
Busulfan Accord in Kombination mit Cyclophosphamid:
- Die empfohlene Dosis von Busulfan Accord beträgt 0,8 mg/kg.
- Jede Infusion dauert 2 Stunden.
- Busulfan Accord wird in sechsstündlichen Intervallen während 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Transplantation gegeben.

Busulfan Accord in Kombination mit Fludarabin
- Die empfohlene Dosis von Busulfan Accord beträgt 3,2 mg/kg.
- Jede Infusion dauert 3 Stunden.
- Busulfan Accord 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 Accord 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 Accord wird in sechsstündlichen Intervallen während 4 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Transplantation gegeben.

Arzneimittel vor der Behandlung mit Busulfan Accord:
Vor der Behandlung mit Busulfan Accord 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.

Schwere 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, Entzündung der Mundschleimhaut, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Sodbrennen, Beschwerden am After, Flüssigkeit in der Bauchhöhle. **Leber:** vergrößerte Leber, Gelbsucht, Verschluss einer Lebervene. **Haut**: Ausschlag, Juckreiz, Haarausfall. **Muskeln und Knochen**: Rücken-, Muskel- und Gelenkschmerzen. **Niere**: Erhöhung der Kreatininausscheidung, Beschwerden beim Wasserlassen und Verminderung der Harnausscheidung und Blut im Urin. **Allgemein**: Fieber, Kopfschmerzen, Schwäche, Schüttelfrost, Schmerzen, allergische Reaktion, Ödeme, Schmerzen oder 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. **Lunge**: Erhöhung des Atemrhythmus, Atemstörung, alveoläre Blutungen, Asthma, Zusammensinken von kleinen Teilen der Lunge, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge. **Magen-Darm**: Entzündung der Schleimhaut der Speiseröhre, Darmlähmung, Bluterbrechen. **Haut**: Pigmentationsstörungen, 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). **Lunge:** Verminderung des Sauerstoffes im Blut. **Magen-Darm**: Magen- und/oder Darmblutung.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Unterfunktion der Geschlechtsorgane.
Erkrankungen der Augenlinsen einschließlich Linsentrübung (Katarakt) und verschwommenes Sehen (Hornhautverdünnung).
Symptome der Menopause und Unfruchtbarkeit bei Frauen.
Hirnabszess, Hautentzündung, generalisierte Infektion.
Lebererkrankungen.
Erhöhte Lactat-Dehydrogenasewerte im Blut.
Erhöhte 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 WIEN,
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,
Website: http://www.basg.gv.at/,

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 Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:
Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Verdünnte 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 folgende Dauer nachgewiesen:
- 4 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) nach Verdünnung wenn es bei 20 °C – 25 °C gelagert wird.
- 15 Stunden nach Verdünnung wenn es bei 2 °C – 8 °C und anschließend 3 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) bei 20 °C – 25 °C gelagert wird.

Nicht einfrieren.
Nach mikrobiologischen Gesichtspunkten soll das Arzneimittel unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung verantwortlich.

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

Wie Busulfan Accord aussieht und Inhalt der Packung
Busulfan Accord besteht aus einem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und wird in durchsichtigen Glasdurchstechflaschen geliefert. Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Busulfan. Busulfan Accord ist eine klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Partikeln ist. Es steht in Packungen mit 1 Durchstechflasche oder 8 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Nach Verdünnung ist Busulfan Accord eine klare, farblose Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Pharmazeutischer Unternehmer
Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

Hersteller
Wessling Hungary Kft
Fòti ùt 56, Budapest
1047 Ungarn

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Z.Nr.: 136928

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

Name des Mitgliedsstaates	Bezeichnung des Arzneimittels
Österreich	Busulfan Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tschechische Republik	Busulfan Accord 6 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
Deutschland	Busulfan Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Spanien	Busulfano Accord 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Frankreich	BUSULFAN ACCORD 6 mg/mL solution à diluer pour perfusion
Ungarn	Buszulfán Accord 6 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Italien	Busulfan Accord
Polen	Busulfanu Accord
Portugal	Bussulfano Accord 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Rumänien	Busulfan Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă
Vereinigtes Königreich	Busulfan 6 mg/ml concentrate for solution for infusion

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Jänner 2022.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt

HINWEISE ZUR HERSTELLUNG

Busulfan Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Busulfan

Lesen Sie die Herstellungshinweise vor Zubereitung und Anwendung von Busulfan Accord.

1. DARREICHUNGSFORM

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

2. EMPFEHLUNGEN ZUM SICHEREN UMGANG MIT DEM ARZNEIMITTEL

Entsprechende Vorschriften zum Umgang mit und zur 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 mit der Busulfan-Lösung und deren Zubereitung vorsichtig umgegangen werden:
- Das Tragen von Handschuhen und Schutzkleidung wird empfohlen.
- Falls das Konzentrat oder verdünnte Busulfan-Lösung mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, muss die Haut oder Schleimhaut sofort gründlich mit Wasser gespült werden.

<u>Berechnung der Menge an Busulfan Accord zur Verdünnung und der Menge an Verdünnungsmittel</u>
Busulfan Accord muss vor der 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 10fache Volumen von Busulfan Accord betragen, um sicherzustellen, dass die Endkonzentration von Busulfan etwa 0,5 mg/ml beträgt.

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

- Menge an Busulfan Accord:

$$\frac{\text{Y [kg] x D [mg/kg]}}{\text{6 [mg/ml]}} = \text{A ml Busulfan Accord zur Verdünnung}$$

Y: Körpergewicht des Patienten in kg
D: Busulfan-Dosis (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2)

- Menge an Verdünnungsmittel:

(A ml Busulfan Accord) x (10) = B ml Verdünnungsmittel

Um die endgültige Infusionslösung zuzubereiten, müssen (A) ml Busulfan Accord zu (B) ml Verdünnungsmittel (9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zu Injektionszwecken oder 5%iger Glucoselösung zu Injektionszwecken) hinzugegeben werden.

<u>Zubereitung der Infusionslösung</u>

Busulfan Accord muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden.
- Spritze mit Nadel (keine Polykarbonatspritze) verwenden:
  - Das berechnete Volumen an Busulfan Accord 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 Accord muss immer zum Verdünnungsmittel gegeben werden, nie das Verdünnungsmittel zu Busulfan Accord. Busulfan Accord 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 gründlich durch mehrmaliges Wenden des Infusionsbeutels mischen.

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

Das verdünnte Busulfan Accord ist eine klare, farblose Lösung.

Hinweise für den Gebrauch
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.

Arzneimittelreste dürfen nicht als schnelle Infusion von Busulfan in das Infusionsbesteck gespült werden, da diese noch nicht geprüft und nicht empfohlen ist.

Die gesamte zur Verabreichung vorgesehene Menge an Busulfan Accord 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 Infusion von Busulfan Accord 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 Accord darf nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Lösungen infundiert werden.

Mit Busulfan Accord dürfen keine Polykarbonatspritzen verwendet werden.

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).
Verdünnte 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 4 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) nach Verdünnung bei 20 °C – 25 °C oder 15 Stunden nach Verdünnung bei 2 °C – 8 °C und anschließend 3 Stunden (Infusionszeit eingeschlossen) bei 20 °C – 25 °C.
Nach mikrobiologischen Gesichtspunkten soll das Arzneimittel unmittelbar nach Verdünnung verwendet werden.

3. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.