

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Isolfan 6 mg/mL concentrato per soluzione per infusione busulfan

Medicinale equivalente

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Isolfan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Isolfan
3. Come usare Isolfan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Isolfan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Isolfan e a cosa serve

Isolfan contiene il principio attivo busulfan che appartiene ad un gruppo di medicinali detti agenti alchilanti. Isolfan distrugge il midollo osseo originale prima del trapianto.

Isolfan è usato negli adulti, nei neonati, bambini e adolescenti come **trattamento precedente al trapianto**.

Negli adulti Isolfan è usato in associazione con ciclofosfamide o fludarabina.

Nei neonati, nei bambini e negli adolescenti Isolfan è usato in associazione con ciclofosfamide o melfalan.

Le sarà somministrato questo medicinale preparatorio prima di essere sottoposto a un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali ematopoietiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Isolfan

Non usi Isolfan

- se è allergico a busulfan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.
- se è in gravidanza o sospetta di essere in gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Isolfan è un potente medicinale citotossico che induce una marcata diminuzione delle cellule del sangue. Alla dose indicata questo è l'effetto desiderato. Pertanto sarà effettuato un attento monitoraggio.

È possibile che l'uso di Isolfan possa aumentare il rischio di ammalarsi di un altro tumore in futuro.

Deve informare il medico:

- se ha problemi al fegato, ai reni, al cuore o ai polmoni,
- se ha avuto crisi epilettiche,
- se sta assumendo altri medicinali.

Può verificarsi la formazione di coaguli di sangue nei piccoli vasi sanguigni in seguito a trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) con alte dosi del suo trattamento in combinazione con altri medicinali.

Altri medicinali e Isolfan:

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Isolfan potrebbe interagire con altri medicinali.

Occorre prestare particolare attenzione se si usa itraconazolo e metronidazolo (utilizzato per certi tipi di infezioni) o chetobemidone (usato per il dolore), poiché ciò potrebbe aumentare gli effetti indesiderati.

L'uso di paracetamolo entro le 72 ore precedenti o in concomitanza con la somministrazione di Isolfan deve essere fatto con cautela.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Le donne non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con Isolfan e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

Le donne devono sospendere l'allattamento al seno prima di iniziare il trattamento con Isolfan.

Devono essere prese adeguate precauzioni contraccettive quando uno dei due partner è in terapia con Isolfan.

Potrebbe non esserle più possibile intraprendere una gravidanza (infertilità) dopo il trattamento con busulfan.

Se è preoccupata sulla possibilità di avere figli, deve discuterne con il medico prima del trattamento. Isolfan può anche indurre sintomi della menopausa e, in bambine pre-adolescenti, può impedire la comparsa della pubertà.

Si consiglia agli uomini trattati con Isolfan di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento.

3. Come usare Isolfan

Dose e somministrazione:

La dose di Isolfan sarà calcolata in base al peso corporeo.

Negli adulti:

Isolfan in combinazione con ciclofosfamide:

- La dose raccomandata di Isolfan è 0,8 mg/kg
- Ogni infusione durerà 2 ore
- Isolfan sarà somministrato ogni 6 ore per 4 giorni consecutivi prima del trapianto.

Isolfan in combinazione con fludarabina

- La dose raccomandata di Isolfan è 3,2 mg/kg
- Ogni infusione durerà 3 ore
- Isolfan sarà somministrato una volta al giorno per 2 o 3 giorni consecutivi prima del trapianto.

Nei neonati, bambini e adolescenti (0-17 anni):

La dose raccomandata di Isolfan in associazione con ciclofosfamide o melfalan si basa sul peso corporeo e varia tra 0,8 e 1,2 mg/kg.

- Ogni infusione durerà 2 ore
- Isolfan sarà somministrato ogni 6 ore per 4 giorni consecutivi prima del trapianto.

Terapia prima del trattamento con Isolfan:

Prima del trattamento con Isolfan, le saranno somministrati

- anticonvulsivi per prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche (fenitoina o benzodiazepine) e
- antiemetici per prevenire il vomito.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi:

Gli effetti indesiderati più gravi della terapia con busulfan o a seguito della procedura di trapianto possono comprendere riduzione della conta delle cellule circolanti del sangue (effetto desiderato del medicinale per prepararla all'infusione per il trapianto), infezione, malattie del fegato che includono l'ostruzione di una vena del fegato, malattia da trapianto verso l'ospite (il trapianto attacca l'organismo), e complicazioni polmonari. Il medico controllerà regolarmente la conta delle cellule del sangue e gli enzimi del fegato per valutare e trattare questi effetti.

Altri effetti indesiderati possono comprendere:

Molto comune (può interessare più di 1 paziente su 10):

Sangue: riduzione delle cellule circolanti del sangue (globuli rossi e bianchi) e piastrine. **Infezioni.** **Sistema nervoso:** insonnia, ansia, capogiri e depressione. **Nutrizione:** perdita di appetito, riduzione dei livelli di magnesio, calcio, potassio, fosfato e albumina nel sangue e aumento della glicemia. **Cardiaci:** aumento della frequenza cardiaca, aumento o diminuzione della pressione del sangue, vasodilatazione (una situazione di aumento del diametro dei vasi sanguigni) e coaguli di sangue. **Respiratori:** fiato corto, secrezione nasale (rinite), mal di gola, tosse, singhiozzo, sangue dal naso, rumori respiratori anormali. **Gastro-intestinali:** nausea, infiammazione della mucosa della bocca, vomito, dolori addominali, diarrea, stitichezza, bruciori gastrici, dolore all'ano, liquido nell'addome. **Epatici:** fegato ingrossato, ittero, blocco di una vena del fegato. **Pelle:** eruzioni cutanee, prurito, perdita di capelli. **Muscoli e ossa:** mal di schiena, dolori muscolari e articolari. **Renali:** aumento dell'eliminazione della creatinina, difficoltà ad urinare, diminuzione della quantità di urina prodotta e sangue nelle urine. **Disturbi generali:** febbre, mal di testa, debolezza, brividi, dolori, reazioni allergiche, edema, dolore generalizzato o infiammazione nel sito di iniezione, dolori toracici, infiammazione della mucosa. **Esami clinici:** aumento degli enzimi del fegato e aumento di peso.

Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10):

Sistema nervoso: confusione, disturbi del sistema nervoso. **Nutrizione:** poco sodio nel sangue. **Cardiaci:** cambiamenti e anomalie nel ritmo cardiaco, ritenzione di liquidi o infiammazione attorno al cuore, riduzione della gittata cardiaca. **Respiratori:** aumento del ritmo respiratorio, insufficienza respiratoria, emorragie alveolari, asma, collasso di piccole parti del polmone, liquidi attorno al polmone. **Gastro-intestinali:** infiammazione della mucosa dell'esofago, paralisi dell'intestino, vomito con sangue. **Cute:** alterazioni del colore della pelle, arrossamento della pelle, desquamazione della pelle. **Renali:** aumento della quantità di composti azotati nel sangue, moderata insufficienza renale, malattia renale.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

Sistema nervoso: delirio, nervosismo, allucinazioni, agitazione, funzioni cerebrali anormali, emorragia cerebrale e crisi epilettiche. **Cardiaci:** trombosi dell'arteria femorale, extrasistole, diminuzione della frequenza cardiaca, diffusa perdita di liquido dai capillari (piccoli vasi sanguigni). **Respiratori:** diminuzioni dei livelli di ossigeno nel sangue. **Gastro-intestinali:** sanguinamento nello stomaco e/o nell'intestino.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disfunzione delle ghiandole sessuali.
Disturbi delle lenti compreso offuscamento del cristallino (cataratta) e visione offuscata (assottigliamento corneale).
Sintomi della menopausa e infertilità femminile.
Assessi cerebrali, infiammazione della pelle, infezione generalizzata.
Disturbi al fegato.
Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue.
Aumento di acido urico e urea nel sangue.
Sviluppo incompleto dei denti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Isolfan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo Scad.

Flaconcini integri:

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Soluzione diluita:

La stabilità chimica e fisica in uso, dopo la diluizione in soluzione iniettabile di glucosio al 5% o di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), è stata dimostrata per:

- 8 ore (incluso il tempo dell'infusione) dopo la diluizione, se conservata a 20 °C ± 5 °C
- 12 ore dopo diluizione, se conservata a 2 °C – 8 °C, seguita da 3 ore di conservazione a 20 °C ± 5 °C (incluso il tempo dell'infusione).

Non congelare.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Isolfan

- Il principio attivo è busulfan. Un mL di concentrato contiene 6 mg di busulfan (60 mg nel flaconcino). Dopo la diluizione: un mL di soluzione contiene 0,5 mg di busulfan.
- Gli altri componenti sono dimetilacetamide e polietilenglicole 400.

Descrizione dell'aspetto di Isolfan e contenuto della confezione

Isolfan consiste in un concentrato per soluzione per infusione contenuto in flaconcini di vetro trasparente con tappo grigio in gomma siliconica sigillato da una ghiera flip-off in alluminio viola, ciascun flaconcino contiene 60 mg di busulfan.

Isolfan è disponibile in una confezione multipla contenente 8 flaconcini da 10 mL.

Una volta diluito, Isolfan è una soluzione limpida ed incolore.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

Produttore

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestr. 32-36
23843 Bad Oldesloe

Germania

Questo medicinale è autorizzato negli Stati membri dello Spazio economico europeo con le seguenti denominazioni:

Italia	Isolfan
Francia	Isolfan
Germania	Isolfan
Spagna	Isolfan

Questo foglio illustrativo è stato revisionato l'ultima volta il

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari

GUIDA PER LA PREPARAZIONE

Isolfan 6 mg/mL concentrato per soluzione per infusione Busulfan

Leggere queste istruzioni prima di preparare e somministrare Isolfan.

1. PRESENTAZIONE

Isolfan si presenta come una soluzione limpida incolore in flaconcini da 10 mL di vetro trasparente (tipo I). Isolfan deve essere diluito prima della somministrazione.

2. RACCOMANDAZIONI PER LA MANIPOLAZIONE IN SICUREZZA

Devono essere osservate le procedure per la corretta manipolazione e il corretto smaltimento dei prodotti antitumorali.

Tutte le procedure di trasferimento devono essere condotte in condizione di asepsi, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare.

Come per altri prodotti citotossici, deve essere usata cautela nel maneggiare e preparare la soluzione di Isolfan:

- Si raccomanda l'uso di guanti e indumenti protettivi.
- Se Isolfan concentrato o diluito dovesse entrare in contatto con la pelle o con le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente con acqua.

Calcolo della quantità di Isolfan da diluire e del diluente

Isolfan deve essere diluito prima dell'uso in una soluzione iniettabile a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o in una soluzione iniettabile di glucosio al 5%.

La quantità del diluente deve essere 10 volte il volume di Isolfan per assicurare che la concentrazione finale di busulfan sia circa 0,5 mg/mL.

La quantità di Isolfan e di diluente da somministrare andrebbe calcolata come segue:
per un paziente di Y kg di peso corporeo:

- Quantità di Isolfan:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/mL)}} = A \text{ mL di Isolfan da diluire}$$

Y: peso corporeo del paziente in kg
D: dose di Isolfan (vedere paragrafo 4.2 del RCP)

- Quantità di diluente:

$(A \text{ mL di Isolfan}) \times (10) = B \text{ mL di diluente}$

Per preparare la soluzione finale per l'infusione, aggiungere (A) mL di Isolfan a (B) mL di diluente (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di glucosio al 5%)

Preparazione della soluzione per infusione

Isolfan deve essere preparato da personale sanitario qualificato utilizzando procedure di trasferimento in condizioni di sterilità.

- Utilizzare una siringa, non di policarbonato, con ago:
 - rimuovere dal flaconcino il volume calcolato di Isolfan.
 - immettere il contenuto della siringa in una sacca per endovena (o in una siringa) che contenga già la quantità calcolata di diluente selezionato. Aggiungere sempre Isolfan al diluente, non aggiungere il diluente a Isolfan. Non mettere Isolfan in una sacca per endovena che non contenga una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5%.
- La soluzione diluita deve essere miscelata completamente, agitando parecchie volte

Dopo la diluizione, 1 mL di soluzione per infusione contiene 0,5 mg di busulfan

Una volta diluito, Isolfan è una soluzione limpida ed incolore

Istruzioni per l'uso

Prima e dopo ciascuna infusione, lavare bene il condotto del catetere a permanenza con circa 5 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5%.

Non far scorrere il farmaco residuo nel tubo di somministrazione come infusione rapida, in quanto questa modalità di somministrazione con Isolfan non è stata testata e non è raccomandata.

L'intera dose prescritta di Isolfan deve essere rilasciata in due o tre ore a seconda del regime di condizionamento.

Usando siringhe elettriche si possono somministrare piccoli volumi per 2 ore. In tal caso si deve utilizzare un set di infusione con un minimo spazio di innesco (0,3-0,6 mL), preparare la soluzione prima dell'inizio dell'effettiva infusione con Isolfan e poi lavare con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio al 5%.

Non effettuare l'infusione di Isolfan in concomitanza con un'altra soluzione endovenosa.

Con Isolfan non utilizzare siringhe di policarbonato.

Esclusivamente monouso. Deve essere utilizzata solo una soluzione trasparente senza particelle.

Condizioni di conservazione

Flaconcini integri:

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Soluzione diluita:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione in soluzione iniettabile di glucosio al 5% o di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) è stata dimostrata per 8 ore (compreso il tempo di infusione)

dopo la diluizione quando conservato a $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, o 12 ore dopo la diluizione quando conservato a $2\text{ }^{\circ}\text{C}-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguito da 3 ore conservato a $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (compreso il tempo di infusione).

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

3. PROCEDURE PER LO SMALTIMENTO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i prodotti citotossici.

Agenzia Italiana del Farmaco