



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 7960

BUENOS AIRES, 27 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012563-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg, aprobada por Certificado N° 54.353.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N.º 7960

Que a fojas 190 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg, aprobada por Certificado N° 54.353 y Disposición N° 753/08, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 4 a 42, para los prospectos y de fojas 44 a 58, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 753/08 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 16 y la información para el paciente autorizada por las fojas 44 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 7960

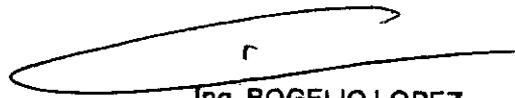
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.353 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012563-14-1

DISPOSICIÓN N° **7960**

Jfs


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7960** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.353 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 753/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010669-12-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0512/14.-	Prospectos de fs. 4 a 42, corresponde desglosar de fs. 4 a 16. Información para el paciente de fs. 44 a 58, corresponde desglosar de fs. 44 a 48.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Autorización N° 54.353 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....27. NOV. 2014....., del mes de.....

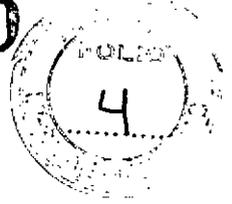
Expediente N° 1-0047-0000-012563-14-1

DISPOSICIÓN N° **7960**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7960



PROYECTO DE PROSPECTO

**BUSILVEX®
BUSULFANO**

Solución Inyectable Concentrada para perfusión

**Venta bajo receta
Industria Estadounidense**

Uso Institucional Exclusivo

Contenido neto: 8 ampollas

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de 10 ml contiene:

Busulfano 60 mg

Excipientes: Polietilenglicol 400 (Macrogol 400) 6.667 ml, Dimetilacetamida 3.333 ml

ACCION TERAPEUTICA

Agente Citotóxico y agente alquilante.

INDICACIONES

Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la opción más viable.

Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy2) o Melfalan (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes citotóxicos (Agentes alquilantes).

Código ATC:L01AB01.

El busulfano es un potente agente citotóxico y un agente alquilante bifuncional. En medio acuoso, la liberación de grupos metanosulfonato produce iones carbono que pueden alquilar el ADN; se piensa que este es un importante mecanismo biológico para su efecto citotóxico.

Eficacia clínica y seguridad

La documentación sobre la seguridad y la eficacia de Busilvex en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy2, como tratamiento previo al TCHP autólogo o alogénico convencional, proviene de dos ensayos clínicos: OMC-BUS-4 y OMC-BUS-3.

Se efectuaron dos estudios en fase II prospectivos, de un solo grupo, sin control, en abierto, con pacientes que sufrían una enfermedad hematológica, avanzada en la mayor parte de los casos. Las enfermedades incluídas fueron leucemia aguda después de una primera remisión, en la primera recaída o en otra posterior, en la primera remisión (alto riesgo), o fallos de inducción; leucemia mielogénica crónica en fase crónica o avanzada; linfoma de Hodgkin primario refractario o resistente con recaída (o linfoma no de Hodgkin), y síndrome mielodisplásico.

Los pacientes recibieron dosis de 0.8 mg/kg de busulfano por perfusión cada 6 horas hasta un total de 16 dosis y un posterior tratamiento con ciclofosfamida 60mg/kg una vez al día durante dos días, esquema BuCy2.

Los parámetros primarios de eficacia en estos estudios fueron mielosupresión, el trasplante, la existencia de recaídas y la supervivencia.

En ambos estudios, todos los pacientes recibieron un régimen de dosis de Busilvex de 16/16. Ningún paciente salió del estudio como consecuencia de reacciones adversas atribuibles a Busilvex.

Todos los pacientes experimentaron una intensa mielosupresión. El tiempo transcurrido hasta alcanzar un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) > 0.5 x 10⁹/L fue de 13 días (intervalo: 9-29 días) en los pacientes de alotrasplante (OMC-BUS 4), y de 10 días (intervalo: 8-19 días) en los pacientes de

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BRETHERICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 8.168
APODERADO

autotrasplante (OMC-BUS 3). En todos los pacientes evaluados prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. La mortalidad total y la mortalidad sin recaídas a más de 100 días después del trasplante fueron, respectivamente, (8/61) 13% y (6/61) 10% en los pacientes de alotrasplante. Durante el mismo período, no hubo fallecimiento alguno de los receptores de un autotrasplante.

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos

La documentación sobre la seguridad y la eficacia de Busilvex en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy4 o con Melfalan en el régimen BuMel, como tratamiento previsto al TCHP antólogo o alogénico convencional, proviene del ensayo clínico F60002 IN 101 G0.

Los pacientes recibieron la dosificación descrita en posología y forma de administración.

Todos los pacientes experimentaron una intensa mielosupresión. El tiempo transcurrido hasta alcanzar un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) $> 0.5 \times 10^9 / L$ fue de 21 días (intervalo: 12-47 días) en los pacientes de alotrasplante, y de 11 días (intervalo: 10-15 días) en los pacientes de autotrasplante. En todos los niños prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. El 93% de los alotrasplantes mostraron quimerismo completo. No hubo mortalidad imputable al tratamiento a lo largo de los 100 días después del trasplante ni hasta un año postrasplante.

Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de Busilvex. La información que se presenta sobre el metabolismo y la eliminación están basados en busulfano vía oral.

Absorción

La farmacocinética del busulfano administrado por vía intravenosa fue estudiada en 124 pacientes evaluables después de una perfusión intravenosa durante 2 horas (total de 16 dosis a lo largo de cuatro días). Después de administrar busulfano mediante perfusión intravenosa, se logra la biodisponibilidad inmediata y completa de la dosis. Se observó una exposición similar en la sangre al comparar las concentraciones en el plasma entre los pacientes que recibían busulfano por vía oral (1 mg/kg) y aquellos que lo recibían por vía intravenosa (0.8 mg/kg). A través de un análisis farmacocinético con una muestra de 102 pacientes se confirmó la escasa variabilidad entre los pacientes (CV= 21%) y en cada paciente (CV= 12%).

Distribución

El volumen Terminal de distribución V_z estuvo comprendido entre 0.62 y 0.85 l/kg. Los valores de concentración de busulfano en el líquido cefalorraquídeo son equiparables a los del plasma aunque probablemente son insuficientes para una actividad antineoplásica. La unión a las proteínas plasmáticas de tipo reversible fue del 7% aprox., mientras que la unión irreversible (a la albúmina, principalmente) fue del 32% aprox.

Metabolismo

El metabolismo del busulfano tiene lugar principalmente por conjugación con glutatión (tanto de forma espontánea como mediante la glutatión-S-transferasa). El conjugado con glutatión sufre un subsiguiente metabolismo hepático por oxidación. Se considera que ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la eficacia o a la toxicidad.

Eliminación

Clearance plasmático total: entre 2.25 y 2.74 ml/minuto/kg. La vida media terminal: de 2.8 a 3.9 horas. Aproximadamente un 30% de la dosis administrada aparece excretada en la orina en 48 horas (el 1% como fármaco inalterado). Es despreciable la cantidad eliminada con las heces. La unión irreversible a proteínas puede explicar que la recuperación sea incompleta. No se excluye la contribución de los metabolitos permanentes.

Linealidad farmacocinética

Hasta 1 mg/kg, ha quedado demostrada la proporcionalidad entre la dosis y el aumento de exposición al fármaco después de la administración intravenosa de busulfano.

Relación farmacocinética/farmacodinamia

La bibliografía sobre el busulfano hace pensar que existe una ventana terapéutica entre 900 y 1.500 $\mu\text{mol/L} \cdot \text{minuto}$ para (AUC). Durante los ensayos clínicos con busulfano intravenoso, el 90% de los

NOV FARM ARGENTINA S.A.
 PIAZZA F. BIRRE MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BEDELBAS
 DIRECTOR TECNICO
 M. N. 6183
 APODERADO

pacientes presentó valores de AUC inferiores al límite superior de AUC (1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$); al menos el 80 % se encontró en la ventana terapéutica prevista (900-1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$).

Grupo de poblaciones especiales

Trastornos de la función hepática o renal

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del busulfano administrado vía intravenosa no han sido evaluados.

Los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del busulfano administrado vía intravenosa no han sido evaluados. En cualquier caso, el riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar en esta población.

Los datos disponibles sobre el busulfano no ponen de manifiesto que la edad influya en el clearance del fármaco en pacientes de más de 60 años.

Farmacocinética en pacientes pediátricos

Se ha establecido una variación continua del clearance en niños de < de 6 meses hasta 17 años con un rango de 2.49 a 3.92 ml/minuto/kg. La vida media Terminal osciló en un rango de 2.26 a 2.52 h. La variabilidad inter e intrapaciente de la concentración plasmática fue inferior al 20 % y al 10%, respectivamente.

Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional en un grupo de 205 niños distribuidos adecuadamente en relación al peso corporal (3,5 a 62,5 kg), a las características biológicas y de las enfermedades (malignas y no malignas), por lo tanto, representativo de la elevada heterogeneidad de niños sometidos a TCPH. Este estudio demostró que el peso corporal fue la covariante predominante para explicar la variabilidad farmacocinética del busulfano en niños sobre el área de superficie corporal o edad. La posología recomendada en niños, como se detalla en la sección 4.2, permitió que más del 70% hasta el 90% de niños ≥ 9 kg alcanzaran la ventana terapéutica (900-1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños < 9 kg que condujo a que el 60% de los niños alcanzara la ventana terapéutica (900-1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Para el 40% de los niños < 9 kg fuera del rango, el AUC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; por ejemplo, un 20% cada uno < 900 y > 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ después de una dosis de 1 mg/kg. En este sentido, para los niños < 9 kg, un control de las concentraciones plasmáticas de busulfano (control terapéutico de medicamentos) para ajuste de dosis, podría mejorar las concentraciones óptimas de busulfano alcanzadas, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos.

Relación farmacocinética / farmacodinamia

Se consiguió un éxito en el prendimiento del injerto en todos los pacientes durante los ensayos en fase II, lo cual sugiere que la AUC deseada es conveniente. La aparición de VOD no estuvo relacionada con la sobre exposición. La Relación PK / PD fue observada entre la estomatitis y la AUC en pacientes autólogos y entre el aumento de bilirrubina y la AUC en un análisis combinado de pacientes autólogos y alogénicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

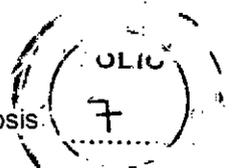
El busulfano es mutagénico y clastogénico. Mostró mutagenicidad en *Salmonella typhimurium*, *Drosophila melanogaster* y ácaros. El busulfano indujo aberraciones cromosómicas tanto *in vitro* (células de roedor y humano) como *in vivo* (roedores y humanos). Diversas aberraciones cromosómicas han aparecido en células de pacientes tratados con busulfano por vía oral.

El busulfano se encuentra dentro de una clase de compuestos que son potencialmente carcinogénicos por su mecanismo de acción. A raíz de los datos obtenidos con seres humanos, la IARC ha clasificado al busulfano como carcinógeno para el hombre. La OMS ha concluido que hay una relación causal entre la exposición al busulfano y el cáncer. Los datos disponibles sobre animales corroboran el potencial carcinógeno del busulfano. La administración intravenosa de busulfano en los ratones aumentó significativamente la incidencia de tumores del timo y de los ovarios.

El busulfano es teratógeno en ratas, ratones y conejos. Las malformaciones y las anomalías comprendieron alteraciones significativas del aparato locomotor, así como aumento de peso y volumen corporal. En ratas grávidas, la administración de busulfano originó esterilidad tanto en los machos como en las hembras de la camada, por ausencia de células germinales en los testículos o los ovarios. Se observó que el busulfano causaba esterilidad en los roedores. Redujo los oocitos de las ratas e indujo esterilidad en los machos (de la rata y del hamster).

Dosis repetidas de DMA produjeron signos de hepatotoxicidad: en primer lugar, aumentos de las enzimas en el suero y, posteriormente, cambios histopatológicos en los hepatocitos. Las dosis

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PICHICHO DE MEDICAMENTOS
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 19.183
 APODERADO



mayores son capaces de provocar necrosis hepática; después de una única exposición a dosis elevadas, es posible observar daño hepático.

La DMA es teratogénica en la rata. La administración de DMA en dosis de 400 mg/kg/día durante la organogénesis provocó anomalías significativas del desarrollo. Las malformaciones comprendieron graves anomalías del corazón y/ o los vasos principales: un tronco arterial común sin conductos arteriales, estrechamiento del tronco pulmonar y de las arterias pulmonares, defectos intraventriculares en el corazón. Otras anomalías frecuentes fueron fisura palatina, anasarca y anomalías esqueléticas en vértebras y costillas. La DMA disminuye la fertilidad en los machos y en las hembras de los roedores. En el hámster, una sola dosis s.c. de 2.2 g/kg administrada el día 4 de la gestación provocó abortos en el 100 % de los casos. En la rata, una dosis diaria de DMA igual a 450mg/kg administrada durante nueve días inactivó la espermatogénesis.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN

La administración de Busilvex debe estar supervisada por un médico calificado, con la experiencia en la preparación del paciente antes de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Busilvex se administra antes del trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (HPCT).

Dosis en adultos

La dosis y el esquema de administración recomendados son: 0.8 mg/kg PC (peso corporal) de Busilvex como perfusión en 2 horas, cada 6 horas, durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis; seguido de ciclofosfamida a 60mg/kg/día durante 2 días iniciándose por lo menos 24 horas después de la administración de la dosis 16 de Busilvex (Ver Interacciones)

Dosis en población pediátrica (de 0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busilvex es la siguiente:

<u>Peso corporal real (kg)</u>	<u>Dosis de Busilvex (mg/kg)</u>
< 9	1.0
9 a < 16	1.2
16 a 23	1.1
>23 a 34	0.95
>34	0.8

Seguido de 4 ciclos de 50mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4) o de una administración de 140 mg/m² de Melfalan (BuMel) deberá iniciarse, como mínimo, 24 horas después de la administración de la 16ª dosis de Busilvex

Busilvex se administra en perfusión de 2 horas, cada 6 horas, durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis, seguido de ciclofosfamida o Melfalan, antes del trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Debe administrarse una pauta antiemética antes de la primera dosis de Busilvex que se continuará según el esquema fijado de acuerdo a procedimientos locales.

Pacientes obesos

En adultos

Para pacientes obesos, la dosis debe calcularse en función del peso corporal ideal ajustado (PCIA).

El peso corporal ideal (PCI) debe calcularse como se muestra continuación:

PCI hombres (kg) = 50+ 0.91 x (altura en cm – 152);

PCI mujeres (kg) = 45 + 0.91 x (altura en cm – 152).

El peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calculará de la siguiente manera:

PCIA= PCI + 0.25 x (peso corporal real – PCI).

En población pediátrica:

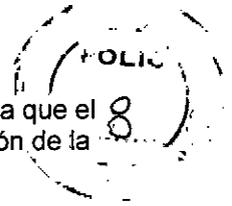
Este producto medicinal no esta recomendado en niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal $\text{Peso (kg) / Altura (m}^2\text{)} > 30 \text{ kg/m}^2$ hasta que se disponga de más datos.

Pacientes con insuficiencia renal

ROV FARM ARGENTINA S.A.
 P.O. BOX 3150 MEDICAMENT
 DR. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TECNICO
 M. N. 9183
 APODERADO

d

7960



No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, debido a que el busulfano se excreta moderadamente a través de la orina, no se recomienda una modificación de la dosis para estos pacientes.

No obstante, se recomienda precaución (Véase reacciones adversas y propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

Busilvex, igual que el busulfano, no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase Advertencias).

Pacientes de edad avanzada

Se ha tratado con éxito con Busilvex, a pacientes de más de 50 años de edad (n=23) sin ajustar la dosis. Sin embargo, se dispone de información limitada relativa al uso seguro de Busilvex en pacientes mayores de 60 años. Se debe utilizar la misma dosis (véase propiedades farmacocinéticas) para los pacientes de edad avanzada que para los adultos (< de 50 años).

MODO DE ADMINISTRACION

Busilvex debe diluirse antes de la administración. Se debe alcanzar una concentración final de aproximadamente 0.5 mg/ml de busulfano. Busilvex debe administrarse mediante perfusión intravenosa a través de catéter venoso central.

No debe administrarse Busilvex mediante inyección intravenosa rápida, bolo o periférica.

Todos los pacientes deben premeditarse con fármacos anticonvulsivos para prevenir ataques convulsivos descritos con la utilización de altas dosis de busulfano.

Se recomienda administrar fármacos anticonvulsivos desde 12 horas antes de la primera dosis de Busilvex hasta 24 horas después de la última dosis.

En estudios realizados en adultos y en población pediátrica, los pacientes recibieron fenitoína o benzodiazepinas como tratamiento profiláctico para las convulsiones (véase advertencias e interacciones).

Se debe administrar antieméticos antes de la primera dosis de Busilvex y después debe continuarse según el esquema fijado de acuerdo a procedimientos locales.

Se debe tener en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos anticancerígenos.

Todos los procedimientos de transferencia requieren un estricto cumplimiento de técnicas de asepsia; preferentemente, se utiliza una campana de seguridad provista de flujo laminar vertical.

Como ocurre con otros compuestos citotóxicos, se debe tener precaución a la hora de manipular o preparar la solución de Busilvex.

- Es recomendable guantes y ropa protectora
- Si el producto (Busilvex o una solución del mismo) entra en contacto con la piel o la mucosa, lave de inmediato y con abundante agua la zona.

Cálculo de la cantidad de Busilvex y de diluyente para la solución

Antes de utilizar la especialidad Busilvex, es necesario diluir el producto con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección o con solución de glucosa al 5% para inyección.

La cantidad de diluyente debe ser igual a 10 veces el volumen de Busilvex, lo que garantiza que la concentración final de busulfano es de 0,5 mg/ml, aproximadamente.

Ejemplo: Cálculo aplicable a la cantidad de Busilvex y de diluyente para la administración: para un paciente con un peso corporal de Y kg:

- Cantidad de Busilvex:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times 0,8 \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml de Busilvex por diluir}$$

Y: peso corporal del paciente (en kg)

- Cantidad de diluyente:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIRELLA GÖTTSCHE LOWE
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

d

7960 (9)

(A ml de Busilvex) x (10) = B ml de diluyente

Para preparar la solución final para perfusión, se añaden los (A) ml de Busilvex a los (B) ml de diluyente (solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección o solución de glucosa para inyección al 5%).

Preparación de la solución para perfusión

- La preparación de Busilvex debe ser realizada por profesionales del ámbito de la salud utilizando técnicas de transferencia estéril, se debe utilizar una jeringa que no sea de policarbonato, provista de una aguja:
 - Se debe extraer el volumen calculado de Busilvex del vial.
 - Se debe introducir el contenido de la jeringa en una bolsa (o jeringa) para inyección que ya contenga la cantidad calculada del diluyente elegido. Se debe añadir siempre el Busilvex sobre el diluyente, no al revés. No se debe introducir Busilvex en una bolsa para infusión que no contenga la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o la solución inyectable de glucosa 5%.
- La solución diluida se debe mezclar cuidadosamente mediante agitado por inversión. Después de la dilución, 1 ml de solución para infusión contiene 0,5 mg de busulfano. Después de la dilución Busilvex es una solución transparente e incolora

Instrucciones de uso

Antes y después de cada perfusión, se lava el circuito de cateterización con unos 5 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa (5%).

No perfundir rápidamente el fármaco residual por el sistema de administración, ya que la perfusión rápida de Busilvex no ha sido estudiada y no es recomendable.

El total de la dosis de Busilvex prescrita deberá ser administrada en un periodo de dos horas.

Se deben administrar pequeños volúmenes a lo largo de 2 horas utilizando una bomba de jeringa electrónica. En tal caso, se recomienda utilizar un equipo de perfusión con un mínimo espacio muerto (por ejemplo, 0,3-0,6 ml). Purgar con la solución del fármaco previamente a la perfusión de Busilvex y lavar, posteriormente, con una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o una solución para perfusión de glucosa (5%).

No administre otra solución intravenosa de forma concomitante con esta perfusión.

No emplee jeringas de policarbonato con la especialidad Busilvex.

Producto de un solo uso. Únicamente son utilizables las soluciones limpias, exentas de partículas.

La eliminación de los productos no utilizados o de los productos de desecho, se establecerá de acuerdo con las exigencias locales aplicables a citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto. Embarazo (véase sección Fertilidad, embarazo y lactancia)

ADVERTENCIAS

La consecuencia del tratamiento con Busilvex a las dosis y esquema recomendados, es una profunda mielosupresión que ocurre en todos los pacientes. Puede desarrollarse también granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia, o alguna combinación de éstas. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos frecuentemente, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos, y recuentos de plaquetas durante el tratamiento y hasta que se alcance la recuperación.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (antibacterianos, antifúngicos, antivirales) para la prevención y tratamiento de infecciones durante el periodo neutropénico. Debe administrarse un soporte de plaquetas y glóbulos rojos, así como factores de crecimiento como G-CSF, según criterio médico.

En adultos, aparecieron recuentos absolutos de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/l$, en una mediana de 4 días después del trasplante, en el 100 % de los pacientes, que se recuperaron en una mediana de 10 y 13 días después de un trasplante autólogo y alogénico respectivamente (mediana de periodo neutropénico de 6 y 9 días respectivamente). Apareció trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ o necesidad de una transfusión de plaquetas) en una mediana de 5-6 días, en el 98 % de pacientes. Se presentó anemia (hemoglobina < 8.0 g/dl) en el 69 % de pacientes.

En pacientes pediátricos: se observaron recuentos absolutos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ en una mediana de 3 días después del trasplante, en el 100% de los pacientes y duraron una mediana de 5 y

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN BENELBAS
DIR. TECNICO
A. P. 193

d

18,5 días en trasplante autólogo y alogénico, respectivamente. En niños se registró trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ o necesidad de una transfusión de plaquetas) en el 100% de pacientes. Se registró anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) en el 100% de pacientes. En niños < 9 kg, se puede justificar, caso por caso, un control terapéutico del medicamento, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Las células en la anemia de Fanconi presentan hipersensibilidad a agentes de entrecruzamiento. Existe experiencia clínica limitada relativa al uso de busulfano como parte de un régimen de acondicionamiento previo al TCPH en niños con anemia de Fanconi. Por lo tanto, Busilvex debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes.

Deterioro de la función hepática:

Busilvex, al igual que busulfano, no ha sido estudiado en pacientes con deterioro de la función hepática. Dado que el busulfano se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución cuando se utilice Busilvex en pacientes con trastorno previo de la función hepática, especialmente en aquéllos con trastorno grave de la función hepática. Cuando se trate a estos pacientes se recomienda controlar los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina durante los 28 días posteriores al trasplante, a fin de detectar rápidamente si existe hepatotoxicidad.

La enfermedad hepática venooclusiva es una complicación grave que se puede producir durante el tratamiento con Busilvex. El riesgo puede ser mayor en aquellos pacientes que hayan recibido anteriormente radioterapia, tres o más ciclos de quimioterapia, o un trasplante previo de células progenitoras (ver Reacciones adversas)

Se debe tener cuidado cuando se administre paracetamol antes (< 72 horas) o durante el tratamiento con Busilvex, ya que el paracetamol, puede reducir el metabolismo del busulfano (ver interacciones)

Según lo documentado en estudios clínicos, los pacientes no tratados experimentaron taponamiento cardíaco u otras manifestaciones específicas de toxicidad cardíaca atribuibles a Busilvex. Sin embargo, se debe controlar con regularidad la función cardíaca de los pacientes que reciban Busilvex (ver reacciones adversas)

En los ensayos con Busilvex, se ha informado la aparición de síndrome de distress respiratorio agudo con consiguiente insuficiencia respiratoria asociada con fibrosis pulmonar intersticial, en un paciente que falleció, aunque no se ha logrado establecer claramente la etiología. Además, el busulfano puede inducir una toxicidad pulmonar capaz de sumarse a los efectos producidos por otros agentes citotóxicos. Por lo tanto, se debe prestar atención a esta alteración pulmonar, en aquellos pacientes que hayan recibido radioterapia de mediastino o pulmón (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con Busilvex, se debe considerar el control periódico de la función renal (ver reacciones adversas)

Se han informado convulsiones con el tratamiento con dosis de busulfano. Es necesario extremar las precauciones cuando se administre la dosis recomendada de Busilvex a pacientes que tengan antecedentes de convulsiones. Los pacientes deberán recibir la profilaxis anticonvulsiva adecuada. En estudios realizados en adultos y niños, se obtuvieron datos con Busilvex utilizando la administración concomitante de fenitoína o benzodiazepinas para la profilaxis de las convulsiones. En un estudio de fase II se investigó el efecto de estos agentes anticonvulsivantes sobre la farmacocinética de busulfano (ver interacciones)

Se debe explicar al paciente que existe un mayor riesgo de aparición de un segundo tumor maligno. De acuerdo con los datos obtenidos en seres humanos, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (Internacional Agency for Research on Cancer – IARC) ha clasificado el busulfano como carcinógeno en el hombre. La Organización Mundial de la Salud ha concluido que existe una relación causal entre la exposición al busulfano y el cáncer. Los pacientes con leucemia tratados con busulfano desarrollaron muy diversas anomalías citológicas y, en algunos casos, desarrollaron carcinomas. Se piensa que el busulfano puede provocar leucemia.

Fertilidad

El busulfano puede provocar infertilidad. Por lo tanto, se debe advertir a los hombres tratados con Busilvex que no intenten concebir un hijo durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento y se les debe aconsejar que consulten sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento, ya que cabe la posibilidad de que el tratamiento con Busilvex provoque infertilidad irreversible. En pacientes premenopáusicas ocurren en forma frecuente supresión ovárica y amenorrea con síntomas propios de la menopausia. El tratamiento con busulfano en una niña pre-adolescente impidió el inicio de la pubertad debido a que se produjo insuficiencia ovárica. En pacientes varones, se informaron casos de impotencia, esterilidad, azoospermia, y atrofia testicular. También el disolvente dimetilacetamida (DMA) puede provocar trastornos de la fertilidad. El DMA

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BANELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9443
APODERADO

disminuye la fertilidad en roedores machos y hembras (ver Fertilidad, embarazo y lactancia; y Datos preclínicos de Seguridad) 11

PRECAUCIONES

Embarazo

El TCHP está contraindicado en mujeres embarazadas; consecuentemente, la especialidad Busilvex está contraindicada durante el embarazo. El busulfano ha provocado muerte embrionofetal y malformaciones en estudios preclínicos. (Véase datos preclínicos sobre seguridad).

No se dispone de estudios apropiados, bien controlados, relativos a la administración de busulfano o de DMA en mujeres gestantes. Si se ha notificado algún caso de anomalías congénitas, tras la administración de pequeñas dosis de busulfano por vía oral, no necesariamente atribuibles al fármaco; la exposición durante el tercer trimestre puede estar vinculada a un deterioro del desarrollo intrauterino.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Lactancia

Las pacientes que están tomando Busilvex evitarán la lactancia. No se sabe si el busulfano o el excipiente DMA se excreta por la leche materna. Dada la potencial aparición de tumores atribuibles al busulfano ya observada en estudios con animales y con seres humanos, se deberá interrumpir la lactancia cuando la madre comience el tratamiento.

Fertilidad:

El busulfano y el DMA pueden provocar trastornos de fertilidad en hombres y mujeres. Por lo tanto, se recomienda no engendrar hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, y procurar consejo sobre la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad irreversible. (Véase Advertencias)

Interacciones medicamentosas y otras interacciones:

No se ha acometido un ensayo clínico específico para evaluar la interacción entre los fármacos busulfano vía intravenosa e itraconazol. Según los estudios en adultos publicados, la administración de itraconazol a pacientes tratados con una alta dosis de busulfano puede dar como resultado un menor *clearance* de este último. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos propios de la toxicidad del busulfano cuando se emplee itraconazol como profilaxis antifúngica junto con busulfano por vía intravenosa.

Los estudios en adultos publicados describen que la administración del analgésico cetobemidona puede guardar relación con la elevación de la concentración de busulfano en el plasma. Así pues, se recomienda un especial cuidado a la hora de combinar ambos fármacos.

En cuanto a la terapia BuCy2 en adultos, se ha notificado que el intervalo entre la última administración oral de busulfano y la primera de ciclofosfamida puede influir en el desarrollo de toxicidad. En pacientes en los que el lapso entre la última dosis de busulfano oral y la primera de ciclofosfamida fue > 24 horas, se ha observado una menor incidencia de la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y otros tipos de toxicidad vinculados a este tratamiento.

En cuanto a la terapia BuMel en pacientes pediátricos, se ha notificado que la administración de Melfalan menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfano puede influir en el desarrollo de toxicidad.

Puesto que el paracetamol disminuye el glutatión disponible en la sangre y los tejidos, también disminuye el *clearance* del busulfano si se da un tratamiento combinado (véase Advertencias).

En todos los ensayos clínicos realizados con busulfano por vía intravenosa se administraron fenitoína o benzodiazepinas como profilaxis anticonvulsiva. La administración sistémica simultánea de fenitoína, a los pacientes que reciben altas dosis de busulfano oral, ha aumentado el *clearance* de éste, por inducción de la glutatión-S-transferasa.

No se han observado interacciones con el fármaco cuando se han utilizado benzodiazepinas tales como el diazepam, el clonazepam y el lorazepam, en prevención de convulsiones por altas dosis de busulfano (véase posología y advertencias).

En los datos de Busilvex se ha observado que no hay ninguna evidencia de un efecto de inducción de la fenitoína. Se realizó un ensayo clínico de fase II para evaluar la influencia del tratamiento profiláctico de convulsiones sobre la farmacocinética de busulfano por vía intravenosa. En este estudio, 24 pacientes adultos recibieron clonazepam (0,025 – 0,03 mg/kg/día como infusión continua IV) como

ROV: FARM ARGENTINA S.A.
 PRODUCTO FARMACÉUTICO
 DR. RUBÉN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9198
 APODERADO

La información referida a las reacciones adversas procede del ensayo clínico en pacientes pediátricos (n=55). Manifestaciones de toxicidad hepática y respiratoria graves fueron consideradas como consecuencias previsibles del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante.

- *Trastornos sobre el sistema inmunitario:*

Los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda fueron recopilados en pacientes con alotrasplante (n=28). En total, fueron 14 pacientes (50%) los que sufrieron la enfermedad injerto contra huésped aguda. La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda fue del 46.4% (13/28) en grados I-II, y del 3.6% (1/28) en grados III-IV. La categoría crónica de la enfermedad injerto contra huésped sólo figuró en los informes cuando era causa de muerte: un paciente murió a los 13 meses del trasplante.

- *Infecciones e infestaciones:*

El 89% de los pacientes (49/55) experimentaron infecciones (neutropenia febril, documentada o no). Se notificó fiebre leve/moderada en un 76% de los pacientes.

- *Trastornos hepatobiliares:*

Se observó elevación de las transaminasas en grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se observó enfermedad venooclusiva en el 15% (4/27) y 7% (2/28) de los alotrasplantes y de los autotrasplantes, respectivamente. La enfermedad venooclusiva observada no tuvo desenlace fatal ni fue de carácter grave, resolviéndose en todos los casos.

A continuación, se expone una lista de las reacciones adversas notificadas en adultos y en pacientes pediátricos en más de un caso aislado, clasificadas por sistemas de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) o no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

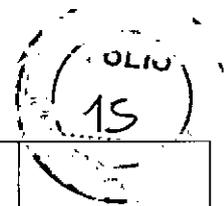
Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Infecciones e infestaciones	Rinitis Faringitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutrocitopenia Trombocitopenia Anemia Neutrocitopenia febril Pancitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica			
Trastornos endocrinológicos				Hipogonadismo**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglicemia Hipomagnesemia Hipocaliemia Hipocalcemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Depresión Insomnio	Confusión	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Vértigo		Convulsiones Encefalopatía Hemorragia cerebral	

ROVA FARM ARGENTINA S.A.
 P.I. de FARMACIA
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9.198
 APODERADO

7960

Trastornos oculares				Catarata Adelgazamiento de la córnea Trastornos de lentes***
Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Arritmia Fibrilación auricular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericarditis	Extrasístoles ventriculares Bradicardia	
Trastornos Vasculares	Hipertensión Hipotensión Trombosis Vasodilatación		Trombosis de la arteria femoral Síndrome de debilidad de los capilares	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos Hipo	Hiperventilación Insuficiencia respiratoria Hemorragias alveolares Asma Atelectasia Derrame pleural	Hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial**
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Estreñimiento Dispepsia Molestias anales Dolor abdominal Ascitis	Esofagitis Íleo Hematemesis	Hemorragia gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Ictericia	Enfermedad venooclusiva hepática*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Eritema Alteraciones de la pigmentación Descamación de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda Mialgia Artralgia			
Trastornos renales y urinarios	Disuria Oliguria	Hematuria Insuficiencia renal moderada		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Menopausia prematura Insuficiencia ovárica *
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Edema Astenia Escalofríos			

ROVA-FARM ARGENTINA S.A.
 PIENTE FIBRE MEDICAMENT
 DR. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TECNICO
 M. N. 9183
 APODERADO



	Dolor Dolor torácico Edema general Dolor o inflamación en el punto de inyección Mucositis			
Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Investigaciones	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la GGT Aumento de peso Aumento de la fosfatasa alcalina Sonido anormal al respirar Creatinina elevada	Aumento de BUN Disminución de la fracción de eyección		

*La enfermedad venooclusiva hepática es mas frecuente en la población pediátrica.

**Notificado en la post-comercialización con la literatura de busulfano IV

***Notificado en la post- comercialización con la literatura de busulfano oral

SOBREDOSIFICACIÓN

El efecto principal es una profunda mieloablación y pancitopenia pero el sistema nervioso central, hígado, pulmón y tracto gastrointestinal pueden también estar afectados.

No se conoce antídoto para Busilvex distinto al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

En ausencia de este trasplante, la dosis de Busilvex recomendada constituye en sí una sobredosis de busulfano. Se deberá vigilar de cerca el estado hematológico e instaurar las medidas de soporte necesarias que estén indicadas clínicamente.

Se ha descrito en dos informes que el busulfano es dializable, por tanto se debe considerar la diálisis en el caso de una sobredosificación. Puesto que el busulfano se metaboliza a través de la conjugación con glutatión, se puede considerar la administración de glutatión.

Se debe tener en cuenta que una sobredosis de Busilvex aumentará también la exposición al excipiente DMA. En humanos, los efectos tóxicos principales fueron hepatotoxicidad y efectos sobre el sistema nervioso central (CNS). Los cambios en el sistema nervioso central, preceden a cualquiera de los efectos adversos más graves. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación del DMA. En caso de sobredosis, el tratamiento debe incluir medidas de soporte.

Ante la eventualidad de una ingestión, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACION

Conservar entre 2 °C - 8°C (en heladera).

No congelar

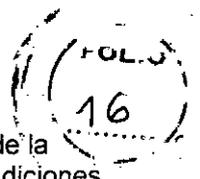
Las soluciones diluidas en glucosa al 5 % o solución fisiológica para perfusión son estables en las siguientes condiciones

15° C a 25 ° C	8 hs luego de la dilución (incluyendo el tiempo de perfusión)
2 ° C a 8 ° C	12 hs luego de la dilución seguida de 3 hs a 15 a 25 ° C (incluyendo el tiempo de perfusión)

No congelar la solución diluida.

ROV. FARM. ARGENTINA S.A.
Productos y Medicamentos
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9189
APODERADO

7960



Desde el punto de vista microbiológico, se debe utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones anteriores al uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían exceder las condiciones anteriormente mencionadas cuando la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

PRESENTACION

Envase conteniendo 8 ampollas de 10 ml c/u.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.353

Titular del Producto:

Pierre Fabre Médicament,
45 Place Abel Gance, F-92654 Boulogne Billancourt Cedex, France

Elaborado por:

Laboratorios DSM PHARMACEUTICALS INC.
5900 MARTIN LUTHER KING JR. HIGHWAY,
GREENVILLE, NC, 27834, ESTADOS UNIDOS

Importado por:

Rovafarm Argentina S.A.,
M. T. de Alvear 684 – 7° Piso – Ciudad de Buenos Aires.
TE: (011) 4318-9600.
Dirección Técnica: Dr Ruben Benelbas , Farmacéutico -Lic. Industrias Bioquímicas

Código de impresión BSV C20143552 FUR 09/14
Fecha de última revisión: Septiembre 2014

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

α

7960

44

INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

BUSILVEX[®]
BUSULFANO

Solución Inyectable Concentrada para perfusión 6mg/ml

Venta bajo receta
Industria Estadounidense

Uso Institucional Exclusivo

Contenido neto: 8 ampollas

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de 10 ml contiene:

Busulfano 60 mg

Excipientes: Polietilenglicol 400 (Macrogol 400) 6.667 ml, Dimetilacetamida 3.333 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Busilvex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Busilvex
3. Cómo usar Busilvex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Busilvex
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Busilvex y para qué se utiliza

Busilvex contiene el principio activo busulfano, que pertenece al grupo de medicamentos llamados agentes alquilantes. Busilvex destruye la médula ósea original antes del trasplante.

Busilvex se utiliza en adultos, recién nacidos, niños y adolescentes como **tratamiento previo al trasplante.**

En adultos Busilvex se utiliza en combinación con ciclofosfamida.

En recién nacidos, niños y adolescentes, Busilvex se utiliza en combinación con ciclofosfamida o melfalán.

Este medicamento le será administrado para prepararle antes de recibir un trasplante de médula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Busilvex.

No use Busilvex:

- si es alérgico a busulfano o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si está embarazada o cree que pudiera estarlo.

NOV. FARM. ARGENTINA S.A.
PIE DE LA PABLA MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

d

7960

45

Advertencias y precauciones

Busilvex es un medicamento citotóxico potente que causa un descenso importante de células sanguíneas. A la dosis recomendada, este es el efecto deseado. Por esta razón, se deberá realizar un estricto control.

Cabe la posibilidad de que el uso de Busilvex pueda aumentar el riesgo de sufrir otro tumor maligno en el futuro.

Debe informar a su médico:

- si tiene un historial previo de enfermedades de hígado, riñones, corazón o pulmón,
- si tiene historial de ataques convulsivos,
- si está tomando otro/s medicamento/s.

Uso de Busilvex con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Busilvex puede interactuar con otros medicamentos.

Debe tener especial precaución si está usando itraconazol (utilizado en el tratamiento de determinados tipos de infecciones) o cetobemidona (utilizado en el tratamiento del dolor), ya que puede aumentar la aparición de efectos adversos.

El uso de paracetamol durante las 72 horas anteriores o durante la administración de Busilvex debe realizarse con precaución.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir el tratamiento con Busilvex. Las mujeres no deben estar embarazadas durante el tratamiento con Busilvex ni en los 6 meses posteriores a su finalización. Las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Busilvex.

Se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces cuando uno de los miembros de la pareja esté en tratamiento con Busilvex.

Es posible que no pueda conseguir un embarazo (infertilidad) después del tratamiento con busulfano. Si quisiera tener hijos, debe consultar con su médico antes del tratamiento. Busilvex puede producir síntomas de menopausia y en niñas preadolescentes puede impedir la aparición de la pubertad.

Se aconseja a los hombres tratados con Busilvex no engendrar niños durante y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.

3. Cómo usar Busilvex

Dosis:

En adultos:

La dosis se calculará en función de su peso corporal.

La dosis recomendada de Busilvex es de 0,8 mg por kg de peso corporal, en combinación con ciclofosfamida.

En recién nacidos, niños y adolescentes (de 0 a 17 años):

La dosis recomendada de Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán depende de su peso corporal, y varía entre 0,8 y 1,2 mg/kg.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO

7900
46

Administración:

- Busilvex debe ser administrado por profesionales sanitarios cualificados, mediante perfusión intravenosa central, después de la dilución de un vial. Cada perfusión dura 2 horas.
- Busilvex se administrará cada 6 horas durante 4 días consecutivos antes del trasplante.

EN CASOS DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Medicamentos previos a la administración de Busilvex:

Antes de recibir Busilvex, usted será tratado con:

- medicamentos anticonvulsivos para prevenir ataques convulsivos (fenitoína o benzodiazepinas) y
- medicamentos antieméticos para prevenir el vómito.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Busilvex puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Los efectos adversos más graves asociados al tratamiento con Busilvex o al procedimiento de trasplante pueden incluir disminución en el recuento de células sanguíneas circulantes (efecto que se pretende con el medicamento para prepararle para la recepción del trasplante), infecciones, trastornos de hígado tales como obstrucción de una vena del hígado, enfermedad injerto contra huésped (el injerto reacciona contra su cuerpo) y complicaciones pulmonares. Su médico controlará regularmente los recuentos sanguíneos y los enzimas hepáticos para detectar y tratar estos efectos.

Otros efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Sangre: disminución del número de células de la sangre circulantes (rojas y blancas), y plaquetas.

Sistema nervioso: insomnio, ansiedad, vértigos y depresión.

Nutrición: pérdida de apetito, disminución de los niveles de magnesio, calcio, potasio y fosfato en la sangre, y aumento de los niveles de azúcar en sangre.

Cardíacos: aumento del ritmo cardíaco, aumento o disminución de la presión sanguínea, vasodilatación (aumento del calibre de los vasos sanguíneos), formación de coágulos de sangre.

Respiratorios: dificultad al respirar, secreción nasal (rinitis), dolor de garganta, tos, hipo, hemorragias nasales, sonidos anormales al respirar.

Gastrointestinales: náuseas, inflamación de la mucosa de la boca, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, quemazón a nivel del pecho, molestias anales, líquido en el abdomen.

Hepáticos: aumento del tamaño del hígado, ictericia.

Piel: erupción, picor, pérdida de cabello.

Musculares y de los huesos: dolor de espalda, dolor muscular y mandibular.

Renales: aumento de la eliminación de la creatinina, molestias al orinar y disminución de la producción de orina. Generales: fiebre, dolor de cabeza, debilidad, escalofríos, dolor, reacciones alérgicas, edema, dolor general o inflamación en la zona de inyección, dolor en el pecho, inflamación de la mucosa.

Exploraciones complementarias: nivel elevado de enzimas hepáticas, aumento de peso.

RDV FARM ARGENTINA S.A.
P.O. BOX 10000
DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
M. N. 9.183
APODERADO

0

7960

47

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Sistema nervioso: confusión. Nutrición: niveles bajos de sodio en sangre.

Cardíacos: cambio y anomalías en el ritmo cardíaco, retención de líquidos o inflamación alrededor del corazón, disminución de la fracción de expulsión.

Respiratorios: aumento del ritmo respiratorio, insuficiencia respiratoria, hemorragia alveolar, asma, colapso de pequeñas zonas del pulmón, líquido alrededor del pulmón.

Gastrointestinales: inflamación de la mucosa del esófago, parálisis del intestino, vómitos de sangre.

Hepáticos: obstrucción de una vena del hígado.

Piel: trastornos en el color de la piel, enrojecimiento de la piel, descamación de la piel.

Renales: aumento de la cantidad de componentes nitrogenados en el fluido sanguíneo, sangre en la orina, insuficiencia renal moderada.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Sistema nervioso: delirio, nerviosismo, alucinaciones, agitación, funcionamiento anormal del cerebro, hemorragia cerebral y convulsiones.

Cardíacos: coágulos en la arteria femoral (situada en la pierna), trombosis, latidos adicionales del corazón, disminución del ritmo cardíaco, goteo difuso del fluido de los capilares (vasos sanguíneos pequeños).

Respiratorios: disminución del oxígeno en sangre.

Gastrointestinales: sangrado del estómago y/o del intestino.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Disfunción de las glándulas sexuales.

Alteraciones oculares incluyendo la opacificación de la lente ocular (catarata) y visión borrosa (adelgazamiento corneal).

Síntomas de la menopausia e infertilidad femenina.

Si experimenta cualquier efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico. Esto también se aplica a cualquier efecto adverso que no haya sido mencionado en este prospecto. Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT, Al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

5. Conservación de Busilvex

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD.

Vial cerrado:

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

Solución diluida:

Se ha confirmado que la estabilidad química y física durante el uso después de la dilución con una solución de glucosa al 5% o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) es de 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) si se conserva a 20 °C ± 5 °C ó de 12 horas si la solución se conserva entre 2 °C y 8 °C más 3 horas adicionales a 20 °C ± 5 °C (incluyendo el tiempo de perfusión).

No congelar.

NOVIFARM ARGENTINA S.A.
PIE DE LA FIEBRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO

7960

48

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Busilvex

- El principio activo es busulfano. Un ml de concentrado contiene 6 mg de busulfano (60 mg en el vial). Tras la disolución: un ml de solución contiene aproximadamente 0,5 mg de busulfano.
- Los demás componentes son dimetilacetamida y macrogol 400.

Presentación:

Envase conteniendo 8 ampollas de 10 ml c/u.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.353

Titular del Producto:

Pierre Fabre Médicament,
45 Place Abel Gance, F-92654 Boulogne Billancourt Cedex, France

Elaborado por:

Laboratorios DSM PHARMACEUTICALS INC.
5900 MARTIN LUTHER KIND JR. HIGHWAY,
GREENVILLE, NC, 27834, ESTADOS UNIDOS

Importado por:

Rovafarm Argentina S.A.,
M. T. de Alvear 684 – 7° Piso – Ciudad de Buenos Aires.
TE: (011) 4318-9600.
Dirección Técnica: Dr Ruben Benelbas , Farmacéutico -Lic. Industrias Bioquímicas

Código de impresión BSV C20143552 FUR 09/14
Fecha de última revisión: Septiembre 2014

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

2