



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-29419654-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-29419654-APN-DGA#ANMAT 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 / 10 ml; 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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION

INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION / BUSULFANO 60 mg / 10 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-118423306-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-118422714-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.353, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-29419654-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.01.05 16:44:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.05 16:44:03 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BUSILVEX®
BUSULFANO 6mg/mL

Solución Inyectable Concentrada para perfusión

Venta bajo receta archivada

Uso Hospitalario Exclusivo

Industria Estadounidense

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 bifuncional

INDICACIONES

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

Busilvex a continuación de fludarabina (FB) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos candidatos para un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alquil sulfonatos

Código ATC: L01AB01.

Mecanismo de acción



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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

Busilvex en combinación con ciclofosfamida

En adultos

Los datos de seguridad y 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 ensayos 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 incluidas 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.

Las variaciones principales de eficacia en estos ensayos fueron la mieloablación, el prendimiento del injerto, la aparición 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) $> 0.5 \times 10^9/L$ 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 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 autólogo 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.



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

En adultos

Los datos de seguridad y eficacia en combinación con fludarabina (FB) como tratamiento previo al TCHP alogénico proviene de una revisión de la literatura de 7 estudios publicados en 731 pacientes con neoplasia mieloide y linfoide en los que se notificaba el uso de busulfano intravenoso una vez al día en lugar de 4 dosis al día.

Los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento basado en la administración de fludarabina inmediatamente seguida de una dosis diaria única de 3.2 mg/kg de busulfano durante 2 o 3 días consecutivos. La dosis total de busulfano por paciente fue de entre 6.4 mg/kg y 9.6 mg/kg. La combinación de FB permitió una suficiente mieloablación modulada por la intensidad del régimen de acondicionamiento a través de la variación del número de días de perfusión de busulfano. Se notificó en la mayoría de los estudios, un rápido y completo prendimiento del injerto en el 80-100 % de pacientes. La mayoría de publicaciones reportaron una completa donación de quimerismo el día +30 en el 90-100% de los pacientes. Los resultados a largo plazo confirmaron que la eficacia se mantenía sin efectos inesperados.

Están disponibles los datos de un estudio recientemente terminado de fase 2 prospectivo y multicéntrico que incluía 80 pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 65 años, diagnosticados de diferentes neoplasias hematológicas que se sometieron a un alo-transplante de células progenitoras hematopoyéticas con un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida con FB (3 días de Busilvex). En este estudio, en todos los pacientes menos uno, se prendió el injerto, con una media de 15 días (intervalo, 10-23) después del alo-transplante. La incidencia acumulada de la recuperación de neutrófilos en el día 28 fue del 98.8% (IC 95%, 85,7 – 99,9%). El prendimiento de plaquetas tuvo lugar con una media de 9 días (intervalo, 1-16) después del alto-transplante.

La tasa de supervivencia global a dos años fue de 61.9% (IC 95%, 51,1 -72,7%). A los dos años, la incidencia acumulada de MSR fue de 11.3% (IC 95%, 5,5 – 19,3%), y la de recaída o progresión en un alto-transplante fue de 43.8% (IC 95%, 31,1 – 55.7%). Las estimaciones de Kaplan-Meier de DFS a dos años fue de 49.9% (IC 95%, 32,6 72,7).

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 realizado con una muestra de 102 pacientes se confirmó la escasa variabilidad entre los pacientes (CV= 21%) y en cada paciente (CV= 12%).



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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.

El régimen de una sola vez al día, en comparación con el de cuatro veces al día, está caracterizado por una mayor concentración máxima, la no acumulación de medicamento y un periodo de lavado (sin circulación de concentraciones de busulfano) entre administraciones consecutivas. La revisión de la literatura permite una comparación de PK llevada a cabo tanto dentro del mismo estudio como entre estudios, y demostró que los parámetros de PK independiente de la dosis no se alteraban sea cual sea la dosis o el esquema de administración. Parece ser que la dosis recomendada de busulfano por vía intravenosa administrada, tanto como perfusión individual (3.2 mg/kg) como por perfusión dividida en 4 veces (0.8 mg/kg), proporciona una equivalente exposición plasmática diaria con similar variabilidad tanto inter como intra-individual. Como resultado, el control de AUC del busulfano por vía intravenosa dentro de la ventana terapéutica no se ve modificada y es el objetivo alcanzado es similar entre ambos esquemas.

Relación farmacocinética/ farmacodinamia

La bibliografía sobre el busulfano hace pensar que existe una AUC ventana terapéutica entre 900 y 1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ por administración (equivalente a una exposición diaria de entre 3600 y 6000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Durante los ensayos clínicos con busulfano intravenoso administrado con una dosis de 0.80 mg/kg durante 4 veces al día, el 90 % de los 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 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Se alcanzó una tasa similar en la exposición diaria de 3.600-6.000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ seguido de la administración de 3.2 mg/kg de busulfano intravenoso una vez al día.



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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 posología, permitió que más del 70% hasta el 90% de niños \geq 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 EVO 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.



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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

La DMA es teratógena 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).

Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán

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^a de Busilvex (Ver Interacciones)



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes mayores de 50 años de edad (n=23) han sido tratados satisfactoriamente con Busilvex sin ajuste de dosis. Sin embargo, del uso seguro de Busilvex en pacientes mayores de 60 años solo se dispone de información limitada. Se debe usar la misma dosis (ver propiedades farmacocinéticas) para los pacientes de edad avanzada que para los adultos (<50 años).

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

Dosis en adultos

La dosis recomendada y esquema de administración es el siguiente:

- Fludarabina administrada durante 1 hora mediante perfusión diaria única de 30 mg/m² durante 5 días consecutivos o 40 mg/m² durante 4 días consecutivos.
- Se administrarán 3,2 mg/kg de Busilvex mediante perfusión diaria única de 3 horas de duración inmediatamente después de fludarabina durante 2 o 3 días consecutivos.

Dosis en población pediátrica (de 0 a 17 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FB en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado específicamente la administración del régimen FB en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se ha notificado en publicaciones más de 500 pacientes de edad superior a 55 años con regímenes de acondicionamiento con FB, dando lugar a resultados de eficacia similares a pacientes más jóvenes. No se consideró necesario un ajuste a la dosis.

Pacientes obesos

En adultos

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



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

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

PCI hombres (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152)$;

PCI mujeres (kg) = $45 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152)$.

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

PCIA = $PCI + 0,25 \times (\text{peso corporal real} - PCI)$.

En población pediátrica:

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

Pacientes con insuficiencia renal

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).

MODO DE ADMINISTRACION

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

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 vía periférica.

Todos los pacientes deben premedicarse 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.

Preparación de Busilvex

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

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.



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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 las mucosas, 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%

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:

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

Y: peso corporal del paciente (en kg)

D: dosis de Busilvex (Posología y forma de administración)

- Cantidad de diluyente:

$$(A \text{ ml de Busilvex}) \times (10) = B \text{ ml de diluyente}$$

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%).



Ruben A Benelbas
Director Técnico - Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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 o tres horas dependiendo del régimen de acondicionamiento.

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 Busilvex.~~

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

La eliminación de los productos no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

Embarazo (véase sección Fertilidad, embarazo y lactancia)

ADVERTENCIAS

Busilvex no debe usarse con componentes de perfusión que contengan policarbonato.

No utilice ninguna perfusión que contenga policarbonato con Busilvex

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 período de neutropenia. Deben administrarse un soporte de plaquetas y glóbulos rojos, así como factores de crecimiento como (el factor estimulante de colonias de granulocitos) (G-CSF), según criterio médico.

En adultos:

Se observaron 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 período 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:



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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 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.

Insuficiencia hepática:

Busilvex, al igual que busulfano, no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia 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 previa, especialmente en aquéllos con trastorno grave de la función hepática. Cuando se trate a estos pacientes se recomienda controlar los niveles plasmáticos 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).

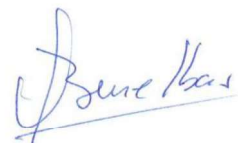
Se debe tener cuidado cuando se administre paracetamol antes (< 72 horas) o durante el tratamiento con Busilvex, ya que el paracetamol, puede reducir el metabolismo del busulfano (ver interacciones).

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 reacciones adversas).

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).



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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

Se han notificado casos de microangiopatía trombotica después del trasplante de células hematopoyéticas (TCH), incluyendo casos mortales, en tratamientos de acondicionamiento a dosis altas en los que busulfano se administró en combinación con otro tratamiento de acondicionamiento.

PRECAUCIONES

Embarazo

Busilvex puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas según datos de estudios en animales. Busulfano fue teratógeno en ratones, ratas y conejos después de la administración durante la organogénesis (Véase datos preclínicos sobre seguridad).

Después de la administración, durante la organogénesis en animales, el busulfano causó malformaciones y anomalías, incluyendo alteraciones significativas en el músculo esquelético, aumento de peso corporal y tamaño. En ratas gestantes, el busulfano produjo esterilidad en las crías masculinas y femeninas, debido a la ausencia de células germinales en los testículos y los ovarios.

El solvente, DMA, también puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En ratas, las dosis de DMA de aproximadamente el 40% de la dosis diaria de DMA en la dosis de BUSILVEX sobre una base de mg/m² administrada durante la organogénesis causaron anomalías significativas del desarrollo. El solvente DMA se



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

administra en ratas a dosis de 400 mg/ Kg/ día (aproximadamente el 40% de la dosis diaria de DMA en la dosis de Busilvex sobre una base de mg/ m²) durante la organogénesis causo anomalías significativas del desarrollo. Las anomalías más llamativas anasarca, paladar hundido, anomalías vertebrales, anomalías de costillas y anomalías graves de los vasos del corazón.

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 principio activo fármaco; la exposición durante el tercer trimestre del embarazo puede estar vinculada a un deterioro del desarrollo intrauterino. Aconseje a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

. No se sabe si el busulfano y el excipiente DMA se excreta por la leche materna. Debido al potencial carcinogénico de busulfano observado en estudios en animales y en humanos, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con busulfano..

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. (Ver Advertencias)

Interacciones medicamentosas y otras interacciones

No se ha llevado a cabo un ensayo clínico específico para evaluar la interacción entre los fármacos busulfano administrado vía intravenosa e itraconazol o metronidazol. Según los estudios publicados, la administración de itraconazol a pacientes adultos tratados con una alta dosis de busulfano puede dar como resultado un menor *clearance* de este último. También hay casos publicados de aumento de los niveles plasmáticos de busulfano después de la administración de metronidazol. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos propios de la toxicidad del busulfano cuando se emplee itraconazol o metronidazol.

No se ha observado ninguna interacción cuando se combina busulfano con fluconazol (agente antifúngico). 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.



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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.

No hay ruta metabólica común entre busulfano y fludarabina.

En adultos, para el régimen de FB, los estudios publicados no han notificado ninguna interacción medicamentosa entre busulfano intravenoso y fludarabina.

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, mientras que no se han observado interacciones 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 tratamiento anticonvulsivante y los datos farmacocinéticos de estos pacientes se compararon con los datos históricos recolectados en pacientes tratados con fenitoína. El análisis de los datos a través de un método farmacocinético de la población indicó que no hubo ninguna diferencia en el *clearance* de busulfano por vía intravenosa en la terapia basada entre la fenitoína y el clonazepam y por lo tanto se lograron exposiciones en plasma similares cualquiera que fuera el tipo de profilaxis de las convulsiones.

No se han observado interacciones entre el busulfano y los antieméticos de tipo 5-HT₃ tales como el ondansetrón y el granisetron.

Los agentes quelantes de hierro deben suspenderse mucho antes de la administración de busulfán para evitar una mayor exposición al busulfán. Se ha observado una disminución del aclaramiento de busulfán con deferasirox. El mecanismo de esta interacción no está completamente aclarado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

No procede.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán

Reacciones adversas en adultos

La información referente a las reacciones adversas procede de dos ensayos clínicos (n=103) de Busilvex.

Las manifestaciones graves de toxicidad hemática, hepática y respiratoria, fueron consideradas como consecuencias previsibles del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante. Entre ellas, se encuentran las siguientes: infección y enfermedad injerto contra huésped que, a pesar de no guardar una relación directa, constituyeron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en TCHP alogénico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

La mielodepresión y la inmunodepresión eran los efectos terapéuticos deseados en el tratamiento de acondicionamiento. Así pues, todos los pacientes experimentaron una intensa disminución de células hematológicas: leucocitopenia 96%, trombocitopenia 94%, y anemia 88%. El tiempo mediano hasta alcanzar la neutrocitopenia fue de 4 días tanto en los autotrasplantes como en los alotrasplantes. La duración mediana de la neutrocitopenia fue de 6 días (autotrasplante) y de 9 días (alotrasplante).

Trastornos del sistema inmunitario:

Los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped fueron recopilados en el estudio OMC-BUS-4 (alotrasplante) (n=61). En total, fueron 11 pacientes (18%) los que sufrieron la enfermedad injerto contra huésped aguda. La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped agudo fue del 13% (8/61) en grados I-II, y del 5% (3/61) en grados III-IV. En 3 pacientes se consideró que la enfermedad injerto contra huésped aguda era grave. La categoría crónica de la enfermedad injerto contra huésped figuró en los informes cuando era de naturaleza grave o incluso causa de muerte (tal y como ocurrió en 3 pacientes).

Infecciones e infestaciones:

En un 39% de los pacientes (40/103), se observó uno o más episodios de infección; de éstos, el 83% (33/40) fueron de carácter leve o moderado. Hubo neumonía que resultó fatal en el 1% (1/103) y fue una amenaza para la vida en el 3% de los pacientes. Otras infecciones fueron graves en el 3%. Se notificó fiebre en un 87% de los pacientes, considerada como leve/moderada en el 84% y como grave en el 3%. El 47% de los pacientes padeció escalofríos (leves / moderados en el 46% y graves en el 1%).

Trastornos hepatobiliares:

El 15% de las reacciones adversas graves incluyeron toxicidad hepática. La enfermedad venooclusiva hepática es una complicación potencial reconocida del acondicionamiento post trasplante. Seis de los 103 pacientes (6%) experimentaron enfermedad venooclusiva hepática. La enfermedad venooclusiva hepática apareció en el 8.2% (5/61) de los alotrasplantes (resultó mortal en 2 pacientes) y en el 2.5% (1/42) de los autotrasplantes. Se observó un incremento de los niveles de bilirrubina (n=3) así como de la ASAT (n=1). De los cuatro pacientes con hepatotoxicidad sérica grave, dos estaban entre los diagnosticados con enfermedad venooclusiva hepática.



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Un paciente fue víctima mortal de un síndrome del distress respiratorio agudo con subsiguiente insuficiencia respiratoria asociada a una fibrosis intersticial pulmonar en los estudios de Busilvex.

Reacciones adversas en recién nacidos, niños y adolescentes

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 (EVO) 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.

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

Reacciones adversas en adultos

El perfil de seguridad de Busilvex en combinación con fludarabina (FB) se ha estudiado a través de una revisión de reacciones adversas notificadas en datos publicados de ensayos clínicos en régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. En estos estudios, un total de 1574 pacientes recibieron FB como régimen de acondicionamiento de intensidad reducida antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La mielosupresión e inmunosupresión son los efectos terapéuticos deseados del régimen de acondicionamiento y por ello no fueron considerados como reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones

La ocurrencia de infecciones o reactivación de infecciones de agentes oportunistas refleja principalmente el estado inmune del paciente que recibe un régimen de acondicionamiento.

La reacción adversa infecciosa más frecuente fue la reactivación del Citomegalovirus (CMV) (rango: 30.7% - 80.0%), reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB) (rango: 2.3 - 61%), infecciones bacterianas (rango: 32.0% - 38.9%) e infecciones víricas (rango: 1.3% - 17.2%).

Trastornos gastrointestinales

59.1% fue la mayor frecuencia de náuseas y vómitos y 11% la mayor frecuencia de estomatitis.

Trastornos renales y urinarios

Se ha sugerido que el régimen de acondicionamiento que contiene fludarabina estaba asociado con una mayor incidencia de infecciones oportunistas después del trasplante



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

debido al efecto inmunosupresor de la fludarabina. La cistitis hemorrágica tardía que tiene lugar 2 semanas después del trasplante está probablemente relacionada con una infección viral / reactivación viral. Se ha notificado cistitis hemorrágica incluyendo cistitis hemorrágica inducida por infección viral en un rango entre el 16% y 18.1%.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado enfermedad venooclusiva (VOD) con un rango de entre 3.9% y 15.4%.

La mortalidad relacionada con el tratamiento / mortalidad sin recaída (MRT/MSR) notificadas hasta los 100 días posteriores al trasplante han sido estudiadas a través de una revisión de datos publicados de ensayos clínicos. Fueron consideradas como muertes que podían ser atribuibles a los efectos secundarios tras el TCPH y no relacionadas con recaídas / progresión del cáncer hematológico subyacente.

Las causas notificadas más frecuentes de MRT / MSR fueron infecciones / sepsis, enfermedad injerto contra huésped, trastorno pulmonar y fallo orgánico.

Tabla resumen de reacciones adversas

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). Los efectos adversos obtenidos en encuestas postcomercialización se han incluido en las tablas como "frecuencia no conocida".

Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán


Las reacciones adversas notificadas en adultos y pacientes pediátricos en más de un caso aislado, se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y según la frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia 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	Anorexia	Hiponatremia		



Ruben A Benelbas
 Director Técnico-Apoderado
 ROVAFARM ARGENTINA S.A

metabolismo y de la nutrición	Hiperglicemia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipopotasemia			
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Depresión Insomnio	Confusión	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Vértigo		Convulsiones Encefalopatía Hemorragia cerebral	
Trastornos oculares				Catarata Adelgazamiento de la córnea Trastornos de lentes***
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	Esofagitis Íleo Hematemesis	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia dental



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

	Diarrea Estreñimiento Dispepsia Molestias anales Dolor abdominal Ascitis			
Trastornos hepato biliares	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 musculoesquelético 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 Dolor Dolor torácico Edema general Dolor o inflamación en el punto de inyección Mucositis			
Exploraciones complementarias	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		



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

*La enfermedad venooclusiva hepática es más 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

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

La incidencia de cada reacción adversa presentada en la siguiente tabla ha sido definida de acuerdo a la mayor incidencia observada en ensayos clínicos publicados de régimen de acondicionamiento de intensidad reducida para las cuales estaba claramente identificada la población tratada con FB, sea cual sea el esquema de administración de busulfano y los resultados finales. A continuación se incluyen las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	No conocida*
Infecciones e infestaciones	Infección viral Reactivación de CMV Reactivación VEB Infección bacteriana	Infección invasiva por hongos Infección pulmonar	Absceso cerebral Celulitis Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoalbuminemia Trastorno electrolítico Hiperglicemia		Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Agitación Estado de confusión Alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Trastornos del Sistema Nervioso (no clasificados en otro sitio)	Hemorragia cerebral Encefalopatía
Trastornos cardiacos			Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar	Fallo respiratorio
Trastornos gastrointestinales	Nauseas Vómitos Diarrea Estomatitis		Hemorragia gastrointestinal Hipoplasia dental*
Trastornos hepato biliares	Enfermedades venooclusiva hepática		Ictericia Trastornos del hígado



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica**	Trastorno renal	Oliguria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis		Astenia Edema Dolor
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina	Aumento de la creatinina	Aumento de la lactosa deshidrogenasa en sangre Aumento del ácido úrico en sangre Aumento de la urea en sangre Aumento de la GGT Aumento de peso

*Notificadas en la experiencia post-comercialización

**incluye cistitis hemorrágica inducida por infección vírica

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. 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”

SOBREDOSIFICACIÓN

El efecto tóxico 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



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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.

EN CASO DE UNA SOBREDOSIFICACION CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (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 la solución diluida.

Las soluciones diluidas en glucosa al 5 % o de cloruro de sodio al 9% 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)

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:



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A

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

Elaborado por:

Laboratorios Patheon Manufacturing Services LLC
5900 Martin Luther King JR. Highway,
Greenville, NC, 27834, Estados Unidos

Importado por:

Rovafarm Argentina S.A.,
Dardo Rocha 944, B1640, Martínez, Buenos Aires.
TE: (011) 4318-9600.
Dirección Técnica: Dr. Ruben Benelbas, Farmacéutico -Lic. Industrias Bioquímicas

Código de impresión: BVX 0120152669- FUR02-21
Fecha de última revisión: Febrero 2021



Ruben A Benelbas
Director Técnico-Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA S.A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-29419654 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.06 15:21:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 15:21:14 -03:00

Información para el usuario
BUSILVEX®
BUSULFAN 6mg/ml

Solución Inyectable Concentrada para Perfusión

Venta bajo receta archivada

Uso Hospitalario Exclusivo

Industria de Estadounidense

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. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Qué hay en el prospecto

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

1. Qué es Busilvex y para qué se utiliza

Busilvex contiene busulfano, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados 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 o fludarabina.

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

Recibirá este medicamento preparativo antes de recibir un trasplante de médula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas.

2. Qué necesita saber antes de usar Busilvex.



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

No use Busilvex:

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

Advertencias y precauciones

Busilvex es un medicamento citotóxico potente que causa una profunda disminución de las células sanguíneas. A la dosis recomendada, este es el efecto deseado. Por esta razón, se deberá realizar un estricto control. Es posible 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 problema de hígado, riñón, corazón o pulmón,
- si tiene historial de ataques convulsivos,
- si está tomando otros medicamentos.

Se pueden formar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños después del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) con dosis altas de su tratamiento en combinación con otros medicamentos.

Busilvex es libre de gluten ni lactosa.

Uso de Busilvex con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Busilvex puede interactuar con otros medicamentos.

Se debe tener especial precaución si usa itraconazol y metronidazol (usados para ciertos tipos de infecciones) o cetobemidona (usada para tratar el dolor), porque esto puede aumentar los efectos secundarios.

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

Se ha observado una disminución en la velocidad de eliminación de busulfán del organismo con deferasirox. El mecanismo de esta interacción no está completamente aclarado. Los agentes antagonistas de hierro deben suspenderse mucho antes de la administración de busulfán para evitar una mayor exposición al busulfán

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 tratamiento con Busilvex. Las mujeres no deben estar embarazadas durante el tratamiento con Busilvex y hasta 6 meses después del tratamiento. Las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Busilvex.



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

Se deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de las parejas esté recibiendo Busilvex.

Es posible que ya no pueda lograr un embarazo (infertilidad) después del tratamiento con busulfano.

Si le preocupa tener hijos, debe comentarlo con su médico antes del tratamiento. Busilvex también puede producir síntomas de la menopausia y en las niñas preadolescentes puede prevenir el inicio de la pubertad.

Se aconseja a los hombres tratados con Busilvex que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después.

3. Cómo usar Busilvex

Dosis:

En adultos

La dosis se calculará de acuerdo con su peso corporal..

Busilvex en combinación con ciclofosfamida

- La dosis recomendada de Busilvex es de 0,8 mg por kg de peso corporal.
- Cada perfusión durará 2 horas.
- Busilvex se administrará cada 6 horas durante 4 días consecutivos antes del trasplante.

Busilvex en combinación con fludarabina

- La dosis recomendada de Busilvex es de 3,2 mg / kg.
- Cada perfusión durará 3 horas
- Busilvex se administrará una vez al día durante 2 o 3 días consecutivos antes del trasplante.

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

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

- Cada infusión durará 2 horas.
- Busilvex se administrará cada 6 horas durante 4 días consecutivos antes del trasplante.

Medicamentos antes de recibir Busilvex:

Antes de recibir Busilvex, se le medicará con:

- medicamentos anticonvulsivos para prevenir convulsiones (fenitoína o benzodiazepinas) y
- medicamentos antieméticos para prevenir los vómitos.



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

**EN CASO DE SOBREDOSIS, 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**

4. Posibles efectos secundarios

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

Efectos secundarios graves

Los efectos secundarios más graves de la terapia con Busilvex o del procedimiento de trasplante pueden incluir disminución en el recuento de células sanguíneas circulantes (efecto previsto del medicamento para prepararlo para la recepción del trasplante), infección, trastornos hepáticos que incluyen bloqueo de una vena hepática, enfermedad de injerto contra huésped. (el injerto ataca su cuerpo) y complicaciones pulmonares. Su médico controlará sus recuentos sanguíneos y enzimas hepáticas con regularidad para detectar y controlar estos eventos.

Otros efectos secundarios pueden incluir:

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

Sangre: disminución de las células sanguíneas circulantes (rojas y blancas) y plaquetas.

Sistema nervioso: insomnio, ansiedad, mareos y depresión.

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

Cardíaco: aumento de la frecuencia cardíaca, aumento o disminución de la presión arterial, vasodilatación (un estado de aumento del calibre de los vasos sanguíneos) y coágulos de sangre.

Respiratorio: dificultad para respirar, secreción nasal (rinitis), dolor de garganta, tos, hipo, hemorragia nasal, ronquidos.

Gastro-intestinal: náuseas, inflamación de la mucosa de la boca, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, acidez, molestias en el ano, líquido en el abdomen.

Hepático: hígado agrandado, ictericia, obstrucción de una vena hepática.

Piel: erupción, picor, pérdida de cabello.

Músculos y huesos: dolor de espalda, músculos y mandibular.

Renal: aumento de la eliminación de creatinina, malestar al orinar, disminución de la diuresis y orina con sangre.

General: fiebre, dolor de cabeza, debilidad, escalofríos, dolor, reacción alérgica, edema, dolor general o inflamación en el lugar de la inyección, dolor de pecho, inflamación de la mucosa.

Exploraciones complementarias: aumento de las enzimas hepáticas y aumento de peso.



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

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

Sistema nervioso: confusión,

Nutrición: bajo contenido de sodio en sangre.

Cardíaco: cambios y anomalías en el ritmo cardíaco, retención de líquidos o inflamación alrededor del corazón, disminución del volumen de sangre expulsada por el corazón.

Respiratorio: aumento del ritmo respiratorio, insuficiencia respiratoria, hemorragias alveolares, asma, colapso de pequeñas porciones del pulmón, líquido alrededor del pulmón.

Gastro-intestinal: inflamación de la mucosa del esófago, enlentecimiento del tránsito intestinal, vómitos de sangre.

Piel: alteración del color de la piel, enrojecimiento de la piel, descamación cutánea.

Renal: aumento de la cantidad de componentes nitrogenados en el torrente sanguíneo, insuficiencia renal moderada, trastorno renal.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Sistema nervioso: delirio, nerviosismo, alucinaciones, agitación, alteraciones de la función cerebral, hemorragia cerebral y convulsiones.

Cardíaco: coágulos en las arterias de las piernas, latidos cardíacos adicionales, disminución de la frecuencia cardíaca y fuga difusa de líquido de los capilares (vasos sanguíneos pequeños).

Respiratorio: disminución del oxígeno en sangre.

Gastro-intestinal: hemorragia en el estómago y / o intestino.

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

Disfunción de las glándulas sexuales.

Trastornos del cristalino que incluyen opacidad del cristalino del ojo (cataratas) y visión borrosa (adelgazamiento de la córnea).

Síntomas de la menopausia e infertilidad femenina.

Absceso cerebral, inflamación de la piel, infección generalizada.

Trastornos del hígado.

Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre.

Aumento de ácido úrico y urea en sangre.

Aumento de ácido úrico y urea en sangre.

Desarrollo dental incompleto.

Notificación de efectos secundarios

Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

También puede informar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de farmacovigilancia ANMAT. Al notificar efectos secundarios,



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"Si el paciente tiene algún problema con el producto, puede completar la hoja incluida en la página web de ANMAT:

http; // www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT contesta 0800-333-1234 "

5. Conservación de Busilvex

Mantenga 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..

Viales sin abrir:

Conservar en nevera (entre 2 ° C y 8 ° C).

Solución diluida:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso después de la dilución en glucosa al 5% o cloruro sódico 9 mg / ml (0,9%) durante 8 horas (incluido el tiempo de perfusión) si se almacena a 20 ° C + 5 ° C o 12 horas después. dilución cuando se almacena a 2 ° C y 8 ° C seguido de 3 horas almacenado a 20 ° C + 5 ° C (incluido el tiempo de perfusión).

No congelar.

Los medicamentos no deben desecharse por los desagües o la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de Busilvex

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

Aspecto del producto y contenido del paquete

Busilvex es un concentrado para solución para perfusión que se suministra en viales de vidrio transparente. Cada vial contiene 60 mg de busulfán.

Busilvex está disponible en envases múltiples que contienen 2 envases, cada uno con 4 viales.

Cuando Busilvex se diluye, se obtiene una solución transparente e incolora.



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

Presentación:

Envase conteniendo 8 viales de 10 mL cada uno.

Especialidad medicinal aprobada por el ministerio de salud. Número de certificado 54.353.

Titular del Producto:

Pierre Fabre medicament,
45 Place Abel Gance,
F-92654 Boulogne Billancourt Cedex, Francia

Fabricado por:

Laboratorios Patheon Manufacturing Services LLC
5900 Martin Luther King JR. Autopista,
Greenville, NC, 27834, Estados Unidos

Importado por:

Rovafarm Argentina SA,
Bouchard 710-11 ° Piso - Ciudad de Buenos Aires.
TE: (011) 4318-9600.
Dirección Técnica: Dr. Rubén Benelbas, Farmacéutico - Licenciado en Industrias
Bioquímicas
Código de impresión: BVX 0120152669- FUR02-21
Fecha de la última revisión: Febrero de 2021



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-29419654 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.06 15:20:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 15:20:37 -03:00