



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 4251/13

BUENOS AIRES, 02 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002355-13-8 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 para la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg/10 ml, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

4251

Que a fojas 197 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg/10 ml, aprobada por Certificado Nº 54.353 y Disposición Nº 0753/08, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 5 a 43.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0753/08 los prospectos autorizados por las fojas 5 a 17, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 4251

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002355-13-8

DISPOSICIÓN N°

js

4251

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **4251** ..... 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/10 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0753/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022730-07-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0753/08.-	Prospectos de fs. 5 a 43, corresponde desglosar de fs. 5 a 17.-

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

*[Handwritten signature]*



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 54.353 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....,del mes de..... **02 JUL 2013**.....

Expediente N° 1-0047-0000-002355-13-8

DISPOSICIÓN N°

js

**4251**

Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**BUSILVEX®  
BUSULFANO**

251



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)  $> 0.5 \times 10^9/L$  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

  
ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9183  
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:

Peso corporal real (kg)	Dosis de Busilvex (mg/kg)
< 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/m<sup>2</sup> 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).

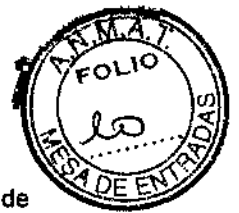
En población pediátrica:

Este producto medicinal no está 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

*[Handwritten Signature]*  
 ADV. FARM ARGENTINA S.A.  
 PIERRE FIBRE MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO

d



(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 límpidas, 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 A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO



425/1



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 Farmococinéticas)

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 aquellos 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 (International 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.

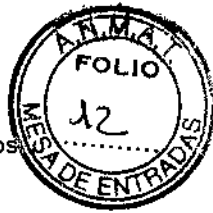
#### Fertilidad

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 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

  
ROYFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MÉDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9183  
APODERADO

d

4251



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

## **PRECAUCIONES**

### **Embarazo**

El TCHP está contraindicado en mujeres embarazadas; consecuentemente, la especialidad Busilvex está contraindicada durante el embarazo. El busulfano ha provocado muerte embriofetal 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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENI BAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9183  
APODERADO

d



tratamiento anticonvulsivante y los datos PK 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 el antifúngico fluconazol, o los antieméticos de tipo 5-HT<sub>3</sub> tales como el ondansetrón y el granisetron.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**  
No procede.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Reacciones adversas en adultos**

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

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 (GVHD) que, a pesar de no guardar una relación directa, constituyeron las principales causas de 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 profunda citopenia: 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 (a-GVHD) 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 aguda 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 escaiofríos (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.

- ***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. Además, al consultar la bibliografía, se encuentran alteraciones de la córnea y el cristalino tras la administración oral de Busilvex.

### **Reacciones adversas en recién nacidos, niños y adolescentes**

  
**ROVAFARM ARGENTINA S.A.**  
 PIERRE FABRE MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENEIBAS  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO

d

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 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		Encefalopatía Hemorragia cerebral Convulsiones	
Trastornos oculares				Catarata Adelgazamiento de la córnea Trastornos de lentes***

ROV FARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9183  
APODERADO



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	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Estreñimiento Dispepsia Molestias anales Dolor abdominal Ascitis	Esofagitis Íleo Hematemesis	Hemorragia gastrointestinal	
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 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 Dolor Dolor torácico Edema general Dolor o inflamación en el punto de inyección Dolor torácico Mucositis			

  
 R.V. FARM ARGENTINA S.A.  
 PIERRE FIBRE MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Trastornos endocrinos				Hipogonadismo**
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			

\*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.

  
**ROVAFARM ARGENTINA S.A.**  
 PIERRE FABRE MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO

4251



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: Claudia Machalinski – Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión: Enero 2013

Código: PBUA/02/0113

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9183  
APODERADO

g