



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

2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres

DISPOSICIÓN Nº

**8351**

BUENOS AIRES, **09 OCT 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007540-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg, aprobada por Certificado 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 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Rp  
f.  
v



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **8351**

Que a fojas 203 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BUSILVEX / BUSULFANO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION, BUSULFANO 60 mg, aprobada por Certificado Nº 54.353 y Disposición Nº 753/08, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 4 a 60, para los prospectos y de fojas 62 a 79, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 753/08 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 22 y la información para el paciente autorizada por las fojas 62 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Handwritten signature and scribbles at the bottom left of the page.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

8351

DISPOSICIÓN Nº

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.353 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

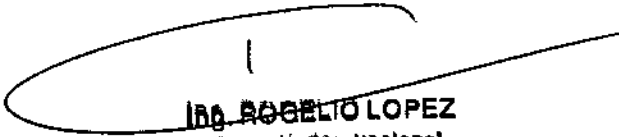
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007540-15-1

DISPOSICIÓN Nº

8351

Jfs

  
ROBERTO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Rp  
d



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8351** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.353 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7960/14.	Prospectos de fs. 4 a 60, corresponde desglosar de fs. 4 a 22. Información para el paciente de fs. 62 a 79, corresponde desglosar de fs. 62 a 67.

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

Rp.  
/



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.353 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **09 OCT 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-007540-15-1

DISPOSICIÓN Nº **8351**  
Jfs

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

Handwritten marks and a vertical line on the left margin.

8351



PROYECTO DE PROSPECTO

**BUSILVEX®  
BUSULFANO**

**09 OCT 2015**

**Solución Inyectable Concentrada para perfusión**

**Venta bajo receta  
Exclusivo  
Industria Estadounidense**

**Uso Institucional**

**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 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 convencional de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes citotóxicos (Agentes alquilantes)

Código ATC: L01AB01.

**Mecanismo de acción**

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

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

8351



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.

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 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.

#### 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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MACAMLEN  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9188  
APODERADO

8351



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

#### Distribución

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminación

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

ROVAFARM ARGENTINA S.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 61183  
APODERADO





### Linealidad farmacocinética

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

### Relación farmacocinética/ farmacodinamia

La bibliografía sobre el busulfano hace pensar que existe una ventana terapéutica entre 900 y 1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$  para (AUC). Durante los ensayos clínicos con busulfano intravenoso, el 90 % de los pacientes presentó valores de AUC inferiores al límite superior de AUC (1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ); al menos el 80 % se encontró en la ventana terapéutica prevista (900-1500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ).

### Grupo de poblaciones especiales

#### Trastornos de la función hepática o renal

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

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

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

### Farmacocinética en pacientes pediátricos

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

Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional en un grupo de 205 niños distribuidos adecuadamente en relación al peso corporal (3,5 a 62,5 kg), a las características biológicas y de las enfermedades (malignas y no malignas), por lo tanto, representativo de la elevada heterogeneidad de niños sometidos a TCPH. Este estudio demostró que el peso corporal fue la covariante predominante para explicar la variabilidad farmacocinética del busulfano en niños sobre el área de superficie corporal o edad. La posología recomendada en niños, como se detalla en la sección 4.2, permitió que más del 70% hasta el 90% de niños  $\geq 9$  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 (Enfermedad Venooclusiva) 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 AG

ROVAFARM S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENTOS  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
C.M.N. 9183  
APODERADO

humanos). Diversas aberraciones cromosómicas han aparecido en células de pacientes tratados con busulfano por vía oral.

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

El busulfano es teratogéno 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 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, ánsarca 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 de Busilvex (Ver Interacciones)

#### Dosis en población pediátrica (de 0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busilvex es la siguiente:

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

NOV-FARM ARGENTINA S.A.  
 PIERRE FABRE MEDICAMENT  
 DR. RUBEN A. BENELBAS  
 DIRECTOR TECNICO  
 M. N. 9.183  
 APODERADO

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 16<sup>a</sup> 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 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/m<sup>2</sup> durante 5 días consecutivos o 40 mg/m<sup>2</sup> 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).

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

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.

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

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

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

- Es recomendable guantes y ropa protectora
- Si el producto (Busilvex o una solución del mismo) entra en contacto con la piel o 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:

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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMEN  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
MAY 9 1983  
APOCERADO

8351



Y: peso corporal del paciente (en kg)

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

- Cantidad de diluyente:

(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 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) 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

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



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:

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 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:

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.

Deterioro de la función hepática:

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

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

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

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

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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M N 9-183  
APODERADO



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

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

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

#### Fertilidad:

El busulfano puede provocar infertilidad. Por lo tanto, se debe advertir a los hombres tratados con Busilvex que no intenten concebir un hijo durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento y se les debe aconsejar que consulten sobre la criopreservación 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 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 del embarazo puede estar vinculada a un deterioro del desarrollo intrauterino.

#### Mujeres en edad fértil

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.

FARM ARGENTINA S.A.  
 BHE MEDICAMENT  
 BEN A. BELBAS  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 918  
 APODERADO

83511



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 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.

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.

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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 1.823  
APODERADO



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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **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 (GVHD) 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 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 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.

- ***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.

ROV-FARM ARGENTINA S.A.  
FIBRE MEDICAMENT  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M. N. 9.183  
APODERADO

### 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 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 61% y 18.1%.

- *Trastornos hepatobiliares*

Se ha notificado enfermedad venooclusiva (VPD) 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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PICHU DE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M N 918  
APUDERADO

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.

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)

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

Sistema de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
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 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				Menopausia

IND. FARM. LIBRE  
PIE 110 F. BRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M. 9 183  
APODERADO

8351



aparato reproductor y de la mama				preexistente 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			
<b>Sistema de órganos</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>No conocida</b>
Investigaciones	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la GGT Aumento de peso Aumento de la fosfatasa alcalina Sonido anormal al respirar Creatinina elevada	Aumento de BUN Disminución de la fracción de eyección		

\*La enfermedad venooclusiva hepática es 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.

<b>Sistema de órganos</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>No conocida*</b>
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

NOV FARM ARGENTINA S.A.  
 P.O. BOX 10000, BUENOS AIRES  
 DIRECTOR TECNICO  
 M. N. 183  
 APODERADO

8351<sup>re</sup>

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
Trastornos hepatobiliares	Enfermedades venooclusiva hepática		Ictericia Trastornos del hígado
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.

#### 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.

HUVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIRELLA GÖTTSCHE LOWE  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9.183  
APODERADO

83511



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.

**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 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)

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

NOV. FARM ARGENTINA S.A.  
P. de FABRE MEDICAMENT  
D. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M. N. 61183  
APODERADO

8 3 5 1



**Elaborado por:**

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

**Importado por:**

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

Código de impresión: BVX 011583765 FUR06-15  
Fecha de última revisión: Junio 2015





8 3 5 1

INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

**BUSILVEX®  
BUSULFANO**

09 OCT 2015

**Solución Inyectable Concentrada para perfusión 6mg/ml**

**Venta bajo receta  
Exclusivo  
Industria Estadounidense**

**Uso Institucional**

**Contenido neto: 8 ampollas**

**COMPOSICIÓN**

Cada ampolla de 10 ml contiene:

Busulfano 60 mg

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

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

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

Contenido del prospecto

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

**1. Qué es Busilvex y para qué se utiliza**

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

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

En adultos Busilvex se utiliza en combinación con ciclofosfamida o fludarabina.

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

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

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

**No use Busilvex:**

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

ANMAT ARGENTINA S.A.  
F.B.M. MEDICAMENT  
D. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9/83  
APODERADO

8351



### **Advertencias y precauciones**

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

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

Debe informar a su médico:

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

### **Uso de Busilvex con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Busilvex puede interactuar con otros medicamentos.

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

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

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

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

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

Si quisiera tener hijos, debe consultar con su médico antes del tratamiento. Busilvex puede producir síntomas de menopausia y en niñas preadolescentes puede impedir la aparición de la pubertad.

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

## **3. Cómo usar Busilvex**

### **Dosis:**

#### En adultos:

La dosis se calculará en función de su peso corporal.

NOV FARM ARGENTINA S.A.  
P.O. BOX 10000 MEDICAMENT  
DI. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TECNICO  
M. N. 1783  
APODERADO



### **Busilvex en combinación con ciclofosfamida**

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

-Cada perfusión durará 2 horas

-Busilvex será administrado cada 6 horas durante 4 días consecutivos antes del trasplante.

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

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

-Cada perfusión dura 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 será administrado una vez al día durante 2 o 3 días consecutivos antes del trasplante.

### **Administración:**

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

**EN CASOS DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247  
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

### **Medicamentos previos a la administración de Busilvex:**

Antes de recibir Busilvex, usted será tratado con:

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

### **4. Posibles efectos adversos**

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

### **Efectos adversos graves**

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

8351



Otros efectos adversos pueden incluir:

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

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

Sistema nervioso: insomnio, ansiedad, vértigos y depresión.

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

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

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

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

Hepáticos: aumento del tamaño del hígado, ictericia, obstrucción de una vena del hígado.

Piel: erupción, picor, pérdida de cabello.

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

Renales: aumento de la eliminación de la creatinina, molestias al orinar y disminución de la producción de orina y sangre en orina.

Generales: fiebre, dolor de cabeza, debilidad, escalofríos, dolor, reacciones alérgicas, edema, dolor general o inflamación en la zona de inyección, dolor en el pecho, inflamación de la mucosa.

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

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

Sistema nervioso: confusión.

Nutrición: niveles bajos de sodio en sangre.

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

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

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

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

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

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

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

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

Respiratorios: disminución del oxígeno en sangre.

Gastrointestinales: sangrado del estómago y/o del intestino.

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

Disfunción de las glándulas sexuales.

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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9 133  
APODERADO

0 9 5 1



Síntomas de la menopausia e infertilidad femenina.  
Abscesos cerebrales. Inflamación de la piel, infección generalizada.  
Trastornos hepáticos.  
Aumento del lactato deshidrogenasa en sangre.  
Aumento del ácido úrico y urea en sangre.

#### **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”**

#### **5. Conservación de Busilvex**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.  
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de CAD.

*Vial cerrado:*

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

*Solución diluida:*

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

No congelar.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

Composición de Busilvex

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

**Presentación:**

Envase conteniendo 8 ampollas de 10 ml c/u.

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

**Titular del Producto:**

Pierre Fabre Médicament,

ROVAFARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE FABRE MÉDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BEVELBAS  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9.187  
APODERADO

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

8 5 5 1

**Importado por:**

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

Código de impresión: BVX 011583765 FUR06-15  
Fecha de última revisión: Junio 2015

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