

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 6 mg de busulfano (60 mg en 10 ml).
Después de la dilución: 1 ml de solución contiene 0,5 mg de busulfano.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Solución transparente e incolora.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Busilvex seguido de ciclofosfamida (BuCy4) o melfalán (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de Busilvex debe estar supervisada por un médico cualificado, con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.

Busilvex se administra antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Posología

Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán

Adultos

La dosis y el esquema de administración recomendados son:

- 0,8 mg/kg peso corporal (PC) de busulfano mediante una perfusión de 2 horas de duración cada 6 horas durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis
- posteriormente, se administrarán 60 mg/kg/día de ciclofosfamida durante un periodo de 2 días iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de Busilvex (ver sección 4.5).

Población pediátrica (de 0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busilvex es la siguiente:

<u>Peso corporal real (kg)</u>	<u>Dosis de Busilvex (mg/kg)</u>
< 9	1,0
9 a < 16	1,2
16 a 23	1,1
> 23 a 34	0,95
> 34	0,8

seguido de:

- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4) o
- una administración de 140 mg/m² de melfalán (BuMel)

iniciado al menos 24 horas después de la 16^a dosis de Busilvex (ver sección 4.5).

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

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes mayores de 50 años de edad (n=23) han sido tratados satisfactoriamente con Busilvex sin ajuste de dosis. Sin embargo, del uso seguro de Busilvex en pacientes mayores de 60 años solo se dispone de información limitada. Se debe usar la misma dosis (ver sección 5.2.) para los pacientes de edad avanzada que para los adultos (< 50 años).

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

Adultos

La dosis recomendada y esquema de administración es el siguiente:

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

Población pediátrica (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 de 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 de dosis.

Pacientes obesos

En adultos

Para pacientes obesos, debe considerarse hacer un cálculo de la dosis en función del peso corporal ideal ajustado (PCIA).

Debe calcularse el peso corporal ideal (PCI) como se muestra a 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 medicamento 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 en orina, no se recomienda realizar una modificación de la dosis en estos pacientes.

No obstante, se recomienda precaución (ver secciones 4.8 y 5.2).

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 (ver sección 4.4).

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Busilvex se debe diluir antes de la administración. Se debe conseguir una concentración final de aproximadamente 0,5 mg/ml de busulfano. Busilvex se debe administrar mediante perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

No se debe administrar Busilvex mediante inyección intravenosa rápida, en bolo o por vía periférica.

Todos los pacientes deben recibir premedicación que incluya medicamentos anticonvulsivos para prevenir ataques convulsivos descritos con la utilización de altas dosis de busulfano.

Se recomienda administrar estos medicamentos anticonvulsivos desde las 12 horas previas a 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 tanto fenitoína o benzodiazepinas como tratamiento profiláctico de las convulsiones (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A consecuencia del tratamiento con Busilvex a la dosis y esquema recomendados se produce una profunda mielosupresión en todos los pacientes. Puede desarrollarse 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 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 plaquetas y glóbulos rojos, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), según criterio médico.

En adultos, se observaron recuentos absolutos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$, en una mediana de 4 días después del trasplante, en el 100% de los pacientes, que se recuperaron en una mediana de 10 y 13 días después de un trasplante autólogo y alogénico respectivamente (mediana de período neutropénico de 6 y 9 días respectivamente). Apareció trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ o necesidad de una transfusión de plaquetas) en una mediana de 5-6 días, en el 98% de pacientes. Apareció anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) en el 69% de pacientes.

En población pediátrica 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, que se recuperaron en una mediana de 5 y 18,5 días después de un trasplante autólogo y alogénico, respectivamente. En niños apareció trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ o necesidad de una transfusión de plaquetas) en el 100% de pacientes. Apareció anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) en el 100% de pacientes.

En niños < 9 kg, se puede justificar, caso por caso, una monitorización terapéutica del medicamento, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos (ver sección 5.2).

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 ello, debe utilizarse Busilvex con precaución en este tipo de pacientes.

Insuficiencia hepática

Busilvex, al igual que busulfano, no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Puesto que el busulfano se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución cuando se utilice Busilvex en pacientes con insuficiencia hepática previa, especialmente en aquellos con insuficiencia hepática grave. Cuando se trate a estos pacientes se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina durante los 28 días posteriores al trasplante, con objeto 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 sección 4.8).

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 sección 4.5).

Según indican los estudios clínicos, ninguno de los pacientes tratados experimentó taponamiento cardíaco u otras manifestaciones específicas de toxicidad cardíaca atribuibles a Busilvex. A pesar de ello, se debe vigilar con regularidad la función cardíaca de los pacientes que reciban Busilvex (ver sección 4.8).

En los ensayos con Busilvex, se ha notificado 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 citotóxicos. Por 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 valorar la vigilancia periódica de la función renal (ver sección 4.8).

Se han notificado convulsiones con la administración de dosis elevadas de busulfano. Es necesario extremar las precauciones cuando se administre la dosis recomendada de Busilvex a pacientes que ya hayan sufrido convulsiones. Los pacientes deberán recibir la profilaxis anticonvulsiva adecuada. En estudios realizados en adultos y niños, se obtuvieron resultados con Busilvex utilizando la administración concomitante de fenitoína o benzodiazepinas para la profilaxis de las convulsiones. En un estudio de fase II se ha investigado el efecto de estos agentes anticonvulsivos sobre la farmacocinética de busulfano (ver sección 4.5).

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 cáncer. Se piensa que el busulfano puede provocar leucemia.

Fertilidad

El busulfano puede provocar infertilidad. Por tanto, se debe advertir a los varones tratados con Busilvex que no intenten concebir un hijo durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento y se les aconsejará que consulten sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento, ya que cabe la posibilidad de que el tratamiento con Busilvex produzca infertilidad irreversible. En pacientes premenopáusicas puede aparecer de forma frecuente supresión ovárica y amenorrea con síntomas propios de la menopausia. El tratamiento con busulfano en niñas que no habían llegado a la pubertad impidió que ésta apareciera debido a que se produjo insuficiencia ovárica. En algunos varones tratados, se han notificado casos de impotencia, esterilidad, azoospermia y atrofia testicular. También el disolvente dimetilacetamida (DMA) puede dañar la fertilidad. El DMA disminuye la fertilidad en roedores machos y hembras (ver secciones 4.6 y 5.3).

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha llevado a cabo un ensayo clínico específico para evaluar la interacción entre busulfano administrado por vía intravenosa e itraconazol o metronidazol. Según estudios publicados, la administración de itraconazol a pacientes adultos tratados con dosis elevadas de busulfano puede provocar un menor aclaramiento de busulfano. También, hay casos publicados de aumento de los niveles plasmáticos de busulfano después de la administración de metronidazol. Los pacientes que son tratados a la vez con busulfano e itraconazol o metronidazol deben ser vigilados estrechamente por los posibles signos de toxicidad de busulfano.

No se ha observado ninguna interacción cuando se combina busulfano con fluconazol (agente antifúngico). Los estudios publicados en adultos describen que la administración del analgésico cetobemidona puede estar asociada con una elevación de los niveles plasmáticos de busulfano. Así pues, se recomienda un especial cuidado a la hora de combinar ambos principios activos.

En adultos a los que se administró la pauta de tratamiento BuCy2, se ha notificado que el intervalo entre la última administración oral de busulfano y la primera de ciclofosfamida puede afectar a la aparición de toxicidad. En pacientes en los que el intervalo comprendido entre la última dosis de busulfano oral y la primera de ciclofosfamida fue > 24 horas, se ha observado una menor incidencia de enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y otros tipos de toxicidad asociadas a este tratamiento.

No hay una 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 la población pediátrica a la que se administró la pauta de tratamiento BuMel se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

Debido a que el paracetamol disminuye el glutatión disponible en la sangre y los tejidos, el aclaramiento de busulfano puede disminuir cuando ambos principios activos se administran de forma conjunta (ver sección 4.4).

La fenitoína o las benzodiazepinas se administraron para la profilaxis de convulsiones en pacientes que participaron en los ensayos clínicos realizados con busulfano por vía intravenosa (ver secciones 4.2 y 4.4). Se ha notificado que la administración sistémica concomitante de fenitoína a pacientes que reciben altas dosis de busulfano oral aumentan el aclaramiento de busulfano, debido a la inducción de

la glutatión-S-transferasa, mientras que no se ha notificado ninguna interacción cuando las benzodiazepinas como el diazepam, el clonazepam o el lorazepam se han utilizado para prevenir las convulsiones con altas dosis de busulfano.

En los datos de Busilvex se ha visto que no hay 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 perfusión continua intravenosa) como tratamiento anticonvulsivo y los datos farmacocinéticos de estos pacientes se compararon con los datos históricos obtenidos en pacientes tratados con fenitoína. El análisis de datos a través de un método farmacocinético de la población indicó que no había diferencia en el aclaramiento de busulfano por vía intravenosa en la terapia basada entre la fenitoína y el clonazepam y por lo tanto se lograron exposiciones en plasma similares cualquiera que fuera el tipo de profilaxis de las convulsiones.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El TCHP está contraindicado en mujeres embarazadas; por tanto, Busilvex está contraindicado durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (muerte embriofetal y malformaciones) (ver sección 5.3).

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de busulfano o DMA en mujeres embarazadas. Se ha notificado pocos casos de anomalías congénitas, tras la administración de pequeñas dosis de busulfano por vía oral, pero que no son necesariamente atribuibles al principio activo; la exposición durante el tercer trimestre del embarazo puede estar vinculada con un deterioro del crecimiento 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

Se desconoce si el busulfano y DMA se excretan en la leche materna. Debido al potencial carcinogénico de busulfano observado en estudios en animales y en humanos, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con busulfano.

Fertilidad

El busulfano y el excipiente DMA pueden producir infertilidad en hombres y mujeres. Por tanto, se recomienda no engendrar hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, y pedir consejo sobre la crioconservación de espermatozoides antes de tratamiento, por la posibilidad de esterilidad irreversible (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán

En adultos

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

Las manifestaciones graves de toxicidad hematológica, hepática y respiratoria, fueron consideradas

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Infecciones e infestaciones:

En un 39% de los pacientes (40/103), se observaron uno o más episodios de infección; de éstos, el 83% (33/40) fueron de carácter leve o moderado. La neumonía produjo la muerte en el 1% (1/103) y fue una amenaza para la vida en el 3% de los pacientes. Otras infecciones se consideraron graves en el 3%. Se notificó fiebre en un 87% de los pacientes, considerada leve/moderada en el 84% y 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 en los niveles de bilirrubina (n=3) así como de la AST (n=1). De los cuatro pacientes con hepatotoxicidad plasmática grave, dos estaban entre los diagnosticados con enfermedad venooclusiva hepática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Durante los estudios con Busilvex, un paciente falleció a causa de un síndrome de distress respiratorio agudo con consiguiente insuficiencia respiratoria asociada a una fibrosis intersticial pulmonar.

Población pediátrica

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

Trastornos del sistema inmunológico:

Los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda fueron recopilados en pacientes con alotrasplante (n=28). En total, 14 pacientes (50%) sufrieron la enfermedad injerto contra huésped aguda. La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda de grados I-II fue del 46,4% (13/28), y del 3,6% (1/28) para la de grados III-IV. La enfermedad injerto contra huésped crónica se notificó solo cuando era causa de muerte: un paciente murió a los 13 meses del trasplante.

Infecciones e infestaciones:

El 89% de los pacientes (49/55) sufrieron 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 de grado 3 en el 24% de los pacientes.

Se observó enfermedad venooclusiva (VOD) en el 15% (4/27) y en el 7% (2/28) de los autotrasplantes y de los alotrasplantes, respectivamente. La enfermedad venooclusiva observada no fue ni mortal ni grave y se resolvió en todos los casos.

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

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 1.574 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 16% y 18,1%.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado enfermedad venooclusiva (VOD) con un rango de entre 3,9% y 15,4%.

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

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

Tabla resumen de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos obtenidos en encuestas postcomercialización se han incluido en las tablas como "frecuencia no conocida".

Busilvex en combinación con ciclofosfamida o melfalán

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Rinitis Faringitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica			
Trastornos endocrinos				Hipogonadismo**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglicemia Hipocalcemia Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Depresión Insomnio	Confusión	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Vértigo		Convulsiones Encefalopatía Hemorragia cerebral	
Trastornos oculares				Catarata Adelgazamiento de la córnea Trastornos de lentes***
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Arritmia Fibrilación auricular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericarditis	Extrasístoles ventriculares Bradicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión Vasodilatación Trombosis		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	Estomatitis Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos Dispepsia Ascitis Estreñimiento Molestias anales	Hematemesis Íleo Esofagitis	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia dental **
Trastornos hepato biliares	Hepatomegalia Ictericia	Enfermedad venooclusiva hepática*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Descamación de la piel Eritema Alteraciones de la pigmentación		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Dolor de espalda 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	Astenia Escalofríos Fiebre Dolor torácico Edema Edema general Dolor Dolor o inflamación en el punto de inyección Mucositis			

Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la GGT Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de peso Sonido anormal al respirar Creatinina elevada	Aumento de la urea Disminución de la fracción de eyección		
-------------------------------	---	--	--	--

*La enfermedad venooclusiva hepática es más frecuente en población pediátrica.

** notificado en la postcomercialización de busulfano IV

*** notificado en la postcomercialización 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 los cuales estaba claramente identificada la población tratada con FB, sea cual sea el esquema de administración de busulfano y los objetivos. A continuación se incluyen las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones	Infección viral Reactivación de CMV Reactivación de VEB Infección bacteriana	Infección invasiva por hongos Infección pulmonar	Absceso cerebral Celulitis Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoalbuminemia Trastorno electrolítico Hiperglicemia		Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Agitación Estado de confusión Alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Trastornos del Sistema Nervioso [no clasificados en otro sitio]	Hemorragia cerebral Encefalopatía
Trastornos cardiacos			Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar	Fallo respiratorio

Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómitos Diarrea Estomatitis		Hemorragia gastrointestinal Hipoplasia dental*
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad 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 lactato 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 postcomercialización

** 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **Sistema Nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

El efecto tóxico principal es una profunda mieloablación y pancitopenia pero el sistema nervioso central, hígado, pulmón, y tracto gastrointestinal pueden verse también 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 si una sobredosis de busulfano. Se deberá vigilar de cerca el estado hematológico e instaurar las medidas de soporte necesarias que estén clínicamente indicadas.

Se ha notificado en dos casos que el busulfano es dializable, por tanto se debe considerar la diálisis en caso de sobredosis. 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 (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 sobredosis por DMA. En caso de sobredosis, el tratamiento debe incluir medidas de soporte.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alquil sulfonatos, 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

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, provienen de dos ensayos clínicos: OMC-BUS-4 y OMC-BUS-3.

Se realizaron dos ensayos fase II prospectivos, de un solo brazo, no controlados, abiertos, en pacientes que sufrían una enfermedad hematológica que era 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 mielógena crónica en fase crónica o avanzada; linfoma de Hodgkin primario refractario o resistente con recaída o linfoma no-Hodgkin, y síndrome mielodisplásico.

Los pacientes recibieron dosis de 0,8 mg/kg de busulfano en perfusión cada 6 horas hasta un total de 16 dosis y un posterior tratamiento con ciclofosfamida 60 mg/kg una vez al día durante dos días (esquema BuCy2).

Las variables principales de eficacia en estos ensayos fueron la mieloablación, el prendimiento del injerto, la aparición de recaídas y la supervivencia.

En ambos estudios, todos los pacientes recibieron un régimen de dosis de Busilvex de 16/16. Ningún paciente abandonó el estudio a 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 periodo, no se produjo ninguna muerte entre los receptores de autotrasplante.

Población pediátrica

Los datos de seguridad y eficacia de Busilvex en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy4 o con melfalán en el régimen BuMel, como tratamiento previo al TCHP autólogo o alogénico convencional, provienen del ensayo clínico F60002 IN 101 G0.

Los pacientes recibieron la dosificación descrita en la sección 4.2.

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 ningún caso de muerte asociada al tratamiento durante los 100 días posteriores al trasplante ni hasta un año postrasplante.

Busilvex en combinación con fludarabina (FB)

En adultos

Los datos de seguridad y eficacia de Busilvex 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 linfóide en los que se notificaba el uso de busulfano intravenoso una vez al día en lugar de 4 dosis al día.

Los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento basado en la administración de fludarabina inmediatamente seguida de una dosis diaria única de 3,2 mg/kg de busulfano durante 2 o 3 días consecutivos. La dosis total de busulfano por paciente fue de entre 6,4 mg/kg y 9,6 mg/kg. La combinación de FB permitió una suficiente mieloablación modulada por la intensidad del régimen de acondicionamiento a través de la variación del número de días de perfusión de busulfano. Se notificó en la mayoría de los estudios, un rápido y completo prendimiento del injerto en el 80-100% de pacientes. La mayoría de publicaciones reportaron una completa donación de quimerismo el día +30 en el 90-100% de los pacientes. Los resultados a largo plazo confirmaron que la eficacia se mantenía sin efectos inesperados.

Están disponibles los datos de un estudio recientemente terminado de fase 2 prospectivo y multicéntrico que incluía 80 pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 65 años, diagnosticados de diferentes neoplasias hematológicas que se sometieron a un alotrasplante 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 mediana de 15 días (intervalo, 10-23) después del alotrasplante. 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 mediana de 9 días (intervalo, 1-16) después del alotrasplante.

La tasa de supervivencia global a dos años fue de 61,9% (IC 95%, 51,1 - 72,7%). A los dos años, la incidencia acumulada de MSR fue de 11,3% (IC 95%, 5,5 - 19,3%), y la de recaída o progresión en un alotrasplante 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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Farmacocinética en adultos

Absorción

La farmacocinética del busulfano administrado por vía intravenosa fue estudiada en 124 pacientes después de una perfusión intravenosa de 2 horas de duración (un total de 16 dosis a lo largo de cuatro días). Después de administrar busulfano mediante perfusión intravenosa, se logra una disponibilidad inmediata y completa de la dosis. Se observó una exposición similar en sangre cuando se compararon las concentraciones plasmáticas en pacientes adultos que recibían busulfano por vía oral (1 mg/kg) y las que presentaban los pacientes que lo recibían por vía intravenosa (0,8 mg/kg). A través de un análisis farmacocinético realizado en 102 pacientes, se confirmó la escasa variabilidad interindividual (CV=21%) e intraindividual (CV=12%) del busulfano.

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 reversible a proteínas plasmáticas fue del 7% aprox., mientras que la unión irreversible (a la albúmina, principalmente) fue del 32% aprox.

Biotransformación

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 es a

continuación metabolizado por oxidación en el hígado. Se considera que ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la eficacia o a la toxicidad.

Eliminación

Aclaramiento plasmático total: entre 2,25 y 2,74 ml/minuto/kg. Semivida terminal: de 2,8 a 3,9 horas. Aproximadamente un 30% de la dosis administrada es excretada en la orina en 48 horas (el 1% como busulfano inalterado). La cantidad eliminada en heces es insignificante. La unión irreversible a proteínas puede explicar que la recuperación sea incompleta. No se excluye la contribución de los metabolitos de larga semivida.

Linealidad

Hasta una dosis de 1 mg/kg se ha demostrado la proporcionalidad entre la dosis y el aumento en la exposición al busulfano, después de la administración intravenosa de busulfano.

El régimen de una sola vez al día, en comparación con el de cuatro veces al día, está caracterizado por una mayor concentración máxima, la no acumulación de medicamento y un periodo de lavado (sin circulación de concentraciones de busulfano) entre administraciones consecutivas. La revisión de la literatura permite una comparación de PK llevada a cabo tanto dentro del mismo estudio como entre estudios, y demostró que los parámetros de PK independientes de la dosis no se alteraban sea cual sea la dosis o el esquema de administración. Parece ser que la dosis recomendada de busulfano por vía intravenosa administrada, tanto como perfusión individual (3,2 mg/kg) como por perfusión dividida en 4 veces (0,8 mg/kg), proporciona una equivalente exposición plasmática diaria con similar variabilidad tanto inter como intra-individual. Como resultado, el control del AUC del busulfano por vía intravenosa dentro de la ventana terapéutica no se ve modificada y es el objetivo alcanzado es similar entre ambos esquemas.

Relación farmacocinética/farmacodinamia

La bibliografía sobre el busulfano hace pensar que existe una AUC ventana terapéutica entre 900 y 1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ por administración (equivalente a una exposición diaria de entre 3.600 y 6.000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Durante los ensayos clínicos con busulfano intravenoso administrado con una dosis de 0,80 mg/kg durante 4 veces al día, el 90% de los pacientes presentó valores de AUC inferiores al límite superior de AUC (1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$); al menos el 80% se encontró en la ventana terapéutica prevista (900-1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Se alcanzó una tasa similar en la exposición diaria de 3.600 - 6.000 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ seguido de la administración de 3,2 mg/kg de busulfano intravenoso una vez al día.

Grupos de población especiales

Insuficiencia hepática o renal

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del busulfano intravenoso no han sido evaluados.

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

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

Población pediátrica

Se ha establecido una variación continua del aclaramiento en un rango comprendido entre 2,49 a 3,92 ml/minuto/kg en niños de < de 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,26 a 2,52 h.

La variabilidad inter e intrapaciente en 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 era 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 de ≥ 9 kg alcanzaran la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg induciendo a que el 60% de los niños alcanzase la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Para el 40% de los niños de < 9 kg fuera del rango, el AUC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; p. ej. un 20% cada uno de < 900 y > 1.500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ tras una dosis de 1 mg/kg. En este sentido, para los niños menores de < 9 kg, una monitorización de las concentraciones en plasma de busulfano (monitorización terapéutica 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 fase II, lo cual sugiere que la AUC deseada es apropiada. La aparición de EVO no estuvo relacionada con la sobre exposición. La relación FC / FD 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 paciente autólogos y alogénicos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

El busulfano se encuentra dentro de una clase de compuestos que son potencialmente carcinógenos 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 en animales corroboran el potencial carcinógeno del busulfano. La administración intravenosa de busulfano en los ratones aumentó significativamente la incidencia de tumores del timo y de los ovarios.

El busulfano es teratógeno en ratas, ratones y conejos. Las malformaciones y las anomalías comprendieron alteraciones significativas del aparato locomotor, así como aumento de peso y volumen corporal. En ratas grávidas, la administración de busulfano produjo 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 hámster).

Dosis repetidas de DMA produjeron signos de hepatotoxicidad: en primer lugar, aumentos de las enzimas en el suero y, posteriormente, cambios histopatológicos en los hepatocitos. Las dosis mayores son capaces de provocar necrosis hepática; después de una única exposición a dosis elevadas, es posible observar daño hepático.

La DMA es teratógena en ratas. 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 en el día 4 de la gestación provocó abortos en el 100% de los casos. En la rata, una dosis diaria de DMA igual a 450 mg/kg administrada durante nueve días inactivó la espermatogénesis.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dimetilacetamida
Macrogol 400.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

No utilizar jeringas de policarbonato con Busilvex.

6.3 Período de validez

Viales: 3 años.

Solución diluida

La estabilidad química y física durante el uso después de la dilución en la solución inyectable de glucosa 5% o en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) ha quedado confirmada en los siguientes plazos:

- 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) después de la dilución cuando se conserva a $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$;
- 12 horas después de la dilución cuando se conserva entre 2 °C y 8 °C , más 3 horas de conservación a $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ (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 excederán de lo citado anteriormente cuando la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar la solución diluida.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado para solución para perfusión en viales de vidrio transparente de tipo I con un tapón de caucho butilo cubierto con una tapa flip-off de aluminio sellada de color púrpura.

Contenido del multienvase: 8 (2 envases de 4) viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de Busilvex

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

Todos los procedimientos de transferencia requieren un estricto cumplimiento de las técnicas de asepsia; preferentemente, se utilizará 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 utilizar guantes y ropa de protección.
- Si el producto (Busilvex o una solución del mismo) entra en contacto con la piel o las mucosas, lave de inmediato y abundantemente la zona con agua.

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 inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable 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 sea 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:

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

Y: peso corporal del paciente (en kg)

D: dosis de Busilvex (ver sección 4.2)

- Cantidad de diluyente:

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

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

Preparación de la solución para perfusión

La preparación de Busilvex la deben realizar profesionales sanitarios 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 perfusión 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 perfusión contiene 0,5 mg de busulfano.

Tras la dilución Busilvex es una disolución transparente e incolora.

Instrucciones de uso

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

El medicamento residual no se debe perfundir 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 medicamento previamente a la perfusión de Busilvex y lavar, posteriormente, con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de glucosa (5%).

No se debe administrar otra solución intravenosa de forma concomitante con esta perfusión.

No se deben emplear jeringas de policarbonato con Busilvex.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativa local.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/254/002

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09 de Julio de 2003

Fecha de la última renovación: 08 de Julio de 2008

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE
LOS LOTES**

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pierre Fabre Médicament Production
Site Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn -Idron
F-64320
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR CON LA BLUE BOX

{Envase que contiene 8 viales de 10 ml}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión
busulfano

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 6 mg de busulfano y una vez disuelto la concentración de busulfano es de 0,5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial contiene dimetilacetamida y macrogol 400

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
Multienvase: 8 (2 envases de 4) viales de 10 ml
60 mg por vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa (IV)
Diluir antes de utilizar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Citotóxico: manipular con precaución.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.
Leer el prospecto para la caducidad del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
F-92654 Boulogne Billancourt cedex
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/03/254/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO SIN BLUE BOX

{Envase que contiene 4 viales de 10 ml}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Busilvex 6 mg/ml
busulfano

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

60 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado
4 viales de 10 ml. Componente del multienvase, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa (IV)
Diluir antes de utilizar
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C)

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/254/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

{vial de vidrio tipo I de 10 ml}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Busilvex 6 mg/ml concentrado estéril
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión busulfano

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.

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

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

Uso de Busilvex con otros medicamentos

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

Debe tener especial precaución si está usando itraconazol y metronidazol (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 y administración:

La dosis de Busilvex se calculará en función de su peso corporal.

En adultos:

Busilvex en combinación con ciclofosfamida:

- La dosis recomendada de Busilvex es de 0,8 mg/kg
- Cada perfusión durará 2 horas
- Busilvex será administrado 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.

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.

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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos graves

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

Otros efectos adversos pueden incluir:

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

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

Infecciones. Sistema nervioso: insomnio, ansiedad, vértigos y depresión. **Nutrición:** pérdida de apetito, disminución de los niveles de magnesio, calcio, potasio, fosfato y albúmina 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, trastornos del sistema nervioso. **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, insuficiencia renal moderada, trastorno renal.

Poco frecuentes (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, , latidos adicionales del corazón, disminución del ritmo cardíaco, goteo difuso del fluido de los capilares (vasos sanguíneos pequeños). **Respiratorios:** disminución del oxígeno en sangre. **Gastrointestinales:** sangrado del estómago y/o del intestino.

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

Disfunción de las glándulas sexuales.

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

Síntomas de la menopausia e infertilidad femenina.

Abscesos cerebrales. Inflamación de la piel, infección generalizada.

Trastornos hepáticos.

Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre.

Aumento del ácido úrico y urea en sangre.

Desarrollo dental incompleto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema **nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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.

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

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.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

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

Titular de la autorización de comercialización

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance,
F-92654 Boulogne-Billancourt cedex, Francia.

Responsable de la fabricación

Pierre Fabre Médicament Production, site en Aquitaine Pharm International
Avenue du béarn
F-64320 Idron
Francia

Para cualquier información sobre este medicamento, por favor contactar con el Titular de la Autorización de Comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Busulfano

Lea esta guía antes de la preparación y administración de Busilvex.

1. PRESENTACIÓN

Busilvex se presenta como solución límpida e incolora en viales transparentes de 10 ml de vidrio de tipo I. Busilvex debe diluirse antes de su administración.

2. RECOMENDACIONES PARA UNA MANIPULACIÓN SEGURA

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

Todos los procedimientos de transferencia requieren un estricto cumplimiento de las técnicas de asepsia; preferentemente, se utilizará 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 utilizar guantes y ropa de protección.
- Si el producto (Busilvex o una solución del mismo) entra en contacto con la piel o las mucosas, lave de inmediato y abundantemente la zona con agua.

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 inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o con solución inyectable 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 sea de 0,5 mg/ml, aproximadamente.

La cantidad de Busilvex y de diluyente para la administración, se calculará de la siguiente manera: para un paciente con un peso corporal de Y kg:

- Cantidad de Busilvex:

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

Y: peso corporal del paciente en kg

D: dosis de Busilvex (ver Ficha Técnica sección 4.2.)

- Cantidad de diluyente:

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

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

Preparación de la solución para perfusión

Busilvex se debe preparar por profesionales sanitarios 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 perfusión que no contenga la solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o la solución para inyección de glucosa 5%.

- La solución diluida se debe mezclar cuidadosamente mediante varias inversiones.

Después de la dilución, 1 ml de solución para perfusión contiene 0,5 mg de busulfano.

Tras la dilución Busilvex es una disolución transparente e incolora.

Instrucciones de uso

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

El medicamento residual no se debe perfundir por el sistema de administración, ya que la inyección 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 medicamento previamente a la perfusión de Busilvex y lavar, posteriormente, con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de glucosa (5%).

No se debe administrar otra solución intravenosa de forma concomitante con esta perfusión.

No se deben emplear jeringas de policarbonato con Busilvex.

Producto de un solo uso. Únicamente se deben utilizar las soluciones transparentes, exentas de partículas.

Condiciones de conservación

Viales cerrados:

Conservar en nevera (2°C - 8°C).

Solución diluida:

Se ha confirmado que la estabilidad química y física durante su 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-8 °C más 3 horas adicionales a 20 °C ± 5 °C (incluyendo el tiempo de perfusión).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente.

3. PROCEDIMIENTO PARA UNA ELIMINACIÓN ADECUADA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local relativa a la eliminación de medicamentos citotóxicos.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para busulfán, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Teniendo en cuenta los datos presentados en el IPS revisado, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contenían busulfán estaban justificados.

Se han publicado siete informes sobre la alteración en el desarrollo dental. En un artículo se estudió el papel del busulfán en ratas jóvenes, el resultado fue un desarrollo anormal de la raíz; una revisión mostró dos casos en los que se proporcionó tratamiento ortodóncico dental en pacientes con trastornos de inmunodeficiencia tratados con Busulfán y ciclofosfamida; se presentan 2 casos adicionales de hipoplasia de germen dental permanente; una revisión evaluó los efectos a largo plazo de la terapia citotóxica concluyendo que la agenesia dental era más prevalente en pacientes tratados con Busulfán y ciclofosfamida; un estudio de 81 pacientes concluyó que el busulfán es tan tóxico como la irradiación total del cuerpo al causar alteraciones en el desarrollo dental; finalmente, un estudio de los primeros factores de anomalías en la formación de dientes en cánceres pediátricos concluyó que el grupo de alto riesgo de agenesia dentaria era el tratado con quimioterapia a dosis altas de menos de 4 años. A partir de la valoración de estos artículos, se confirma la causalidad del busulfán en el desarrollo de la hipoplasia de los dientes. Por lo tanto, se debe añadir "hipoplasia dental" en la información del producto para ambas formas farmacéuticas.

La interacción entre el busulfán y el metronidazol ha sido descrita en revisiones bibliográficas y casos posteriores a la comercialización. Es de particular interés el estudio de esta interacción en tres grupos de pacientes en los que se observaron niveles plasmáticos más altos de busulfán en el grupo que recibió profilaxis con metronidazol durante el tratamiento con busulfán que en aquellos sin metronidazoles. Por lo tanto, esta interacción debe incluirse en la información del producto para ambas formas farmacéuticas.

La señal relativa a la interacción con deferasirox es rechazada y se puede cerrar. Esta señal fue abierta basándose en un caso aislado de la bibliografía y no se han informado casos adicionales. Esta interacción no está justificada mediante una explicación farmacocinética. Se pueden cerrar las señales referentes a las formulaciones orales de busulfán y el riesgo de enfermedad hepática venooclusiva en pacientes que han recibido previamente radioterapia / quimioterapia / HSCT, esterilidad, tratamiento de sobredosis. Estos riesgos se evalúan en los procedimientos nacionales correspondientes.

El titular de la autorización de comercialización de Busilvex® ha respondido a la pregunta de "microangiopatía trombótica" (MAT) después del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) solicitada como información complementaria. Se ha realizado una revisión acumulada de la base de datos de bibliografía y seguridad. La aparición de MAT es multifactorial y el busulfán IV por sí solo no puede considerarse como un factor principal en el desarrollo de esta reacción. Principalmente los estudios bibliográficos han demostrado que altas dosis de busulfán IV en combinación con otros medicamentos en el tratamiento de acondicionamiento previo TCH podría tener un papel importante en el desarrollo de MAT. Como conclusión, el busulfán podría ser uno de los factores de riesgo de desarrollo de MAT y se considera justificada una advertencia es la sección 4.4 de la ficha técnica de Busilvex®.

La advertencia para MAT después de TCH sólo se aplica a una forma farmacéutica: la intravenosa. Se han observado casos de MAT después de altas dosis de busulfán iv en combinación con otros

medicamentos como tratamiento de acondicionamiento anterior TCH después de revisar la bibliografía y los casos recuperados en la base de datos de seguridad de la empresa. No hay casos con busulfán oral.

El balance beneficio-riesgo del producto sigue siendo favorable en las indicaciones aprobadas.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos de la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas del busulfán, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del (de los) medicamento (s) que contiene busulfán no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.