

ANEXO 1

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 6 mg de bussulfano (60 mg em 10 ml).

Após diluição: 1 ml de solução contém 0,5 mg de bussulfano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Busilvex, seguido de ciclofosfamida (BuCy2), é indicado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), em doentes adultos, sempre que a combinação seja considerada a melhor opção disponível.

Busilvex a seguir à fludarabina (FB) é indicado como tratamento condicionante antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), em doentes adultos que são candidatos a um regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC).

Busilvex, seguido de ciclofosfamida (BuCy4) ou melfalano (BuMel), é indicado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas em doentes pediátricos.

4.2 Posologia e modo de administração

A administração de Busilvex deverá ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento condicionante realizado antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

Busilvex é administrado antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).

Posologia

Busilvex em combinação com ciclofosfamida ou melfalano

Em adultos

A dose recomendada e o esquema de administração é:

- 0,8 mg/kg de peso corporal (PC) de bussulfano, numa perfusão de duas horas, de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos, num total de 16 doses,
- seguido por ciclofosfamida a 60 mg/kg/dia durante 2 dias iniciada pelo menos 24 horas após a 16ª dose de Busilvex (ver secção 4.5).

População pediátrica (0 aos 17 anos)

A dose recomendada de Busilvex é a seguinte:

<u>Peso corporal atual (kg)</u>	<u>Dose 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

seguida de:

- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4) ou
 - uma administração de 140 mg/m² de melfalano (BuMel)
- iniciada pelo menos 24 horas após a 16^a dose de Busilvex (ver secção 4.5).

Busilvex é administrado na forma de perfusão de 2 horas, de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos para um total de 16 doses antes da ciclofosfamida ou do melfalano e do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).

Doentes idosos

Doentes com mais de 50 anos de idade (n=23) foram tratados com sucesso com Busilvex sem ajuste na dose. Contudo, para uma utilização segura de Busilvex em doentes com mais de 60 anos está disponível apenas informação limitada. Deve usar-se a mesma dose (ver secção 5.2) para idosos e para adultos (< 50 anos de idade).

Busilvex em combinação com fludarabina (FB)

Em adultos

A dose recomendada e o esquema de administração é:

- fludarabina administrada numa perfusão única diária de uma hora, de 30 mg/m² durante 5 dias consecutivos, ou de 40 mg/m² durante 4 dias consecutivos.
- Busilvex deverá ser administrado a 3,2 mg/kg numa perfusão única diária de três horas imediatamente após a fludarabina por 2 ou 3 dias consecutivos.

População pediátrica (0 aos 17 anos)

A segurança e a eficácia de FB na população pediátrica não foram estabelecidas.

Doentes idosos

A administração de um regime de FB não foi especificamente investigado em doentes idosos. Contudo, foram relatados em publicações com regimes de condicionamento com FB mais de 500 doentes com idade ≥ 55 anos produzindo resultados de eficácia semelhantes a doentes mais jovens. Não foi considerado necessário ajuste de dose.

Doentes obesos

Em adultos

Em doentes obesos, deve ser considerada a posologia baseada no peso corporal ideal ajustado (PCIA).

O peso corporal ideal (PCI) é calculado do seguinte modo:

PCI no homem (kg) = 50 + 0,91×(altura em cm – 152);

PCI na mulher (kg) = 45 + 0,91×(altura em cm – 152).

O peso corporal ideal ajustado (PCIA) deve ser calculado como se segue:

PCIA = PCI + 0,25×(peso corporal real – PCI).

População pediátrica

O medicamento não é recomendado em crianças obesas e adolescentes com índice de massa corporal $\text{Peso (kg)/(m}^2\text{)} > 30 \text{ kg/m}^2$ até à disponibilização de dados adicionais.

Doentes com compromisso renal

Não foram efetuados estudos em doentes com insuficiência renal; contudo, dado que o bussulfano é moderadamente excretado pela urina, não se recomenda alteração da posologia nestes doentes. Contudo, recomenda-se precaução (ver secções 4.8 e 5.2).

Doentes com afeção hepática

Busilvex, tal como o bussulfano, não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Recomenda-se precaução, particularmente nos doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.4)

Modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Busilvex deve ser diluído antes da administração. Deverá obter-se uma concentração final de aproximadamente 0,5 mg/ml de bussulfano. Busilvex deve ser administrado por perfusão intravenosa através dum cateter venoso central.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Busilvex não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida, em *bolus* ou periférica.

Todos os doentes devem ser pré-medicados com fármacos anticonvulsivantes para evitar as convulsões relacionadas com o uso de doses elevadas de bussulfano.

Recomenda-se a administração de anticonvulsivantes 12 horas antes de Busilvex e até 24 horas após a última dose de Busilvex.

Em estudos com doentes adultos e pediátricos, todos os doentes receberam tanto fenitoína como benzodiazepinas como tratamento profilático de episódios convulsivos (ver secções 4.4 e 4.5).

Os antieméticos devem ser administrados antes da primeira dose de Busilvex e continuados durante a sua administração, segundo um esquema pré-determinado, de acordo com a prática local.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A consequência do tratamento com Busilvex, na dose e esquema posológico recomendados, é mielosupressão profunda, atingindo todos os doentes. Podem ocorrer granulocitopenia, trombocitopenia e anemia graves, ou quaisquer combinações entre estas. As contagens celulares sanguíneas totais de rotina, incluindo contagens celulares diferenciais dos glóbulos brancos e contagens do número de plaquetas devem ser monitorizadas durante o tratamento e até à recuperação. O uso profilático ou empírico de anti-infecciosos (bacterianos, fúngicos ou virais) deve ser tido em conta na prevenção e tratamento de infeções durante o período neutropénico. A administração de plaquetas e de glóbulos vermelhos, assim como o uso de fatores de crescimento tais como o fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF), podem ser utilizados, de acordo com a indicação médica.

Em adultos, ocorreram valores de contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$, em mediana 4 dias após o transplante em 100% dos doentes e a recuperação ocorreu em mediana nos 10º e 13º dias seguintes ao transplante autólogo e alogénico, respetivamente (período neutropénico mediano de 6 e 9 dias respetivamente). Registou-se trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ ou necessidade de transfusão de plaquetas), numa mediana de 5-6 dias, em 98% dos doentes. Ocorreu anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) em 69% dos doentes.

Na população pediátrica, ocorreram valores de contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$, em mediana 3 dias após o transplante, em 100% dos doentes e a recuperação ocorreu nos 5º e 18,5º dias seguintes ao transplante autólogo e alogénico, respetivamente. Em crianças, a trombocitopénia ($< 25 \times 10^9/l$ ou necessidade de transfusão de plaquetas) ocorreu em 100% dos doentes. A anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) ocorreu em 100% dos doentes.

Em crianças com < 9 kg, pode-se justificar uma monitorização terapêutica, caso a caso, em particular em crianças extremamente jovens ou recém-nascidos (ver secção 5.2).

As células da anemia de Fanconi têm hipersensibilidade a agentes cruzados. A experiência clínica no uso de bussulfano como componente de um regime condicionante antes do TCPH em crianças com anemia de Fanconi é limitada. Assim, Busilvex deve ser utilizado com precaução neste tipo de doentes.

Afeção hepática

Busilvex, tal como o bussulfano, não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Dado que o bussulfano é principalmente metabolizado pelo fígado, deverá ter-se precaução quando Busilvex for usado em doentes com história de afeção da função hepática, principalmente nos que apresentarem insuficiência grave. Ao tratar este tipo de doentes, recomenda-se a monitorização regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas, nos 28 dias após o transplante, para a deteção precoce de hepatotoxicidade.

A doença veno-oclusiva hepática é uma das principais complicações que pode ocorrer durante o tratamento com Busilvex. Podem apresentar um risco superior, os doentes que anteriormente receberam tratamento de radiação, com 3 ou mais ciclos de quimioterapia, ou que já tenham recebido um transplante de células progenitoras (ver secção 4.8).

Deve ter-se precaução ao usar paracetamol antes (menos de 72 horas) ou simultaneamente com a administração de Busilvex devido a um possível decréscimo no metabolismo do bussulfano (ver secção 4.5).

Tal como documentado nos estudos clínicos, nenhum doente tratado evidenciou tamponamento cardíaco, nem qualquer outro tipo de toxicidade cardíaca específica, relacionada com Busilvex. Contudo, a função cardíaca deverá ser monitorizada regularmente em doentes a receber Busilvex (ver secção 4.8).

Nos estudos com Busilvex, foi referida a ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória grave, com conseqüente paragem respiratória, associada com fibrose pulmonar intersticial, num doente que faleceu, embora a etiologia não tenha sido claramente identificada. Além disso, o bussulfano pode induzir toxicidade pulmonar, a qual pode ser aditiva aos efeitos produzidos por outros agentes citotóxicos. Portanto, deverá ter-se em consideração este parâmetro pulmonar em doentes com antecedentes de radiação pulmonar ou mediastínica (ver secção 4.8).

Durante o tratamento com Busilvex a função renal deverá ser periodicamente monitorizada (ver secção 4.8).

Registaram-se episódios convulsivos em tratamentos com doses elevadas de bussulfano. Deve ter-se cuidado quando se administra a dose recomendada de Busilvex a doentes com antecedentes de convulsões. Os doentes deverão fazer profilaxia anticonvulsivante adequada. Em estudos com doentes adultos e pediátricos, os dados com Busilvex foram obtidos com a administração concomitante de fenitoína ou de benzodiazepinas para profilaxia de episódios convulsivos. O efeito destes agentes anticonvulsivantes sobre a farmacocinética do bussulfano foi avaliado num estudo de fase II (ver secção 4.5).

Deve ser explicado ao doente o risco aumentado de uma doença maligna secundária. Com base em dados obtidos em humanos, o bussulfano foi classificado pela Agência Internacional para a Pesquisa do Cancro (IARC) como carcinógeno humano. A Organização Mundial de Saúde concluiu que existe uma relação causal entre a exposição ao bussulfano e o cancro. Doentes leucémicos tratados com bussulfano desenvolveram anomalias citológicas muito diferentes, e alguns desenvolveram carcinomas. Pensa-se que o bussulfano seja leucemogénico.

Fertilidade

O bussulfano pode comprometer a fertilidade. Portanto, os homens tratados com Busilvex são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo, e a aconselharem-se sobre a crio-conservação de esperma antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível, durante o tratamento com Busilvex. Em doentes pré-menopáusicas ocorrem usualmente supressão ovárica e amenorreia com sintomas menopáusicos. Nas raparigas pré-adolescentes, o tratamento com bussulfano impede o início da puberdade, devido a insuficiência ovárica. Em doentes do sexo masculino foram referidas impotência, esterilidade, azoospermia e atrofia testicular. O solvente dimetilacetamida (DMA) também pode comprometer a fertilidade. O DMA diminui a fertilidade em fêmeas e machos roedores (ver secções 4.6 e 5.3).

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica após transplante de células hematopoiéticas (TCH), incluindo casos fatais, em regimes de condicionamento em doses elevadas em que o bussulfano foi administrado em combinação com outro tratamento condicionante.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se realizaram estudos clínicos específicos para avaliar a interação medicamentosa entre o bussulfano intravenoso e o itraconazol ou metronidazol. Foram publicados estudos em adultos, que descrevem que a administração de itraconazol a doentes que recebem doses elevadas de bussulfano pode resultar numa diminuição da depuração do bussulfano.

Adicionalmente, existem relatos de casos publicados de aumento dos níveis plasmáticos de bussulfano após a administração de metronidazol. Os doentes que são tratados simultaneamente com bussulfano e itraconazol ou metronidazol devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de toxicidade do bussulfano.

Não foram observadas interações quando o bussulfano foi combinado com fluconazol (agente antifúngico).

Estudos publicados, em adultos, descrevem que a cetobemidona (analgésico) pode estar associada a níveis plasmáticos elevados de bussulfano. Portanto recomenda-se especial cuidado ao associar estes dois compostos.

Em adultos, para o regime BuCy2 foi referido que o intervalo de tempo entre a última administração oral de bussulfano e a primeira administração de ciclofosfamida pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades. Observou-se uma redução na incidência de Doença Venoso-Oclusiva Hepática (DVOH) e de outras formas de toxicidade relacionadas com o regime, em doentes em que o tempo de espera entre a última dose de bussulfano oral e a primeira dose de ciclofosfamida foi > 24 horas.

Não existe via metabólica comum entre o bussulfano e a fludarabina.

Em adultos, para o regime de FB, não há relatos em estudos publicados de qualquer interação mútua fármaco-fármaco entre bussulfano intravenoso e fludarabina.

Na população pediátrica, para o regime BuMel foi referido que a administração de melfalano antes de 24 horas após a última administração oral de bussulfano pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades.

Está descrito que o paracetamol reduz os níveis de glutatona no sangue e nos tecidos, pelo que pode reduzir a depuração do bussulfano, quando usado em combinação (ver secção 4.4).

Procedeu-se à administração tanto de fenitoína como de benzodiazepinas, para profilaxia de convulsões, em doentes que participavam em ensaios clínicos conduzidos com o bussulfano

intravenoso (ver secções 4.2 e 4.4). A administração sistémica concomitante de fenitoína a doentes a fazer doses elevadas de bussulfano por via oral tem sido relacionada com o aumento da depuração do bussulfano, devido à indução da glutatona-S-transferase, enquanto que não foi relatada qualquer interação com a utilização de benzodiazepinas como o diazepam, clonazepam, ou lorazepam na prevenção de convulsões provocadas por doses elevadas de bussulfano.

Nos dados com Busilvex, não existe evidência de um efeito de indução da fenitoína. Foi realizado um ensaio clínico de fase II para avaliar a influência do tratamento profilático de episódios convulsivos sobre a farmacocinética do bussulfano intravenoso. Neste estudo, 24 doentes adultos receberam clonazepam (0,025-0,03 mg/kg/dia na forma de perfusão IV contínua) como terapêutica anticonvulsivante e os dados farmacocinéticos destes doentes foram comparados com os dados históricos recolhidos em doentes tratados com fenitoína. A análise dos dados através de um método de farmacocinética da população indicou não haver diferenças na depuração do bussulfano intravenoso entre a terapêutica com fenitoína e clonazepam, e por conseguinte, foram obtidas exposições plasmáticas de bussulfano semelhantes independentemente do tipo de profilaxia de episódios convulsivos.

Não se observou qualquer interação quando o bussulfano foi utilizado em combinação com os antieméticos 5-HT₃, tais como o ondasetron ou o granisetron.

Foram observados aumentos na exposição ao bussulfano com a administração concomitante de bussulfano e deferasirox. O mecanismo subjacente à interação ainda não está completamente elucidado. É recomendado que sejam monitorizadas as concentrações plasmáticas de bussulfano e, se necessário, a dose de bussulfano ajustada nos doentes que estejam a ser tratados ou tenham sido recentemente tratados com deferasirox.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O TCPH está contraindicado na mulher grávida; portanto Busilvex está contraindicado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (mortalidade embrionária e malformações). (ver secção 5.3).

A quantidade de dados sobre a utilização de bussulfano ou de DMA em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Foram referidos alguns casos de anomalias congénitas com doses baixas orais de bussulfano, não necessariamente atribuíveis à substância ativa, e a exposição no terceiro trimestre pode estar associada a alteração do crescimento intrauterino.

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil deverão usar uma contraceção eficaz durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo.

Amamentação

Desconhece-se se o bussulfano e o DMA são excretados através do leite humano. Atendendo ao potencial de tumorigenicidade revelado pelo bussulfano, em estudos em animais e no homem, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com bussulfano.

Fertilidade

O bussulfano e o DMA podem afetar a fertilidade no homem ou na mulher. Consequentemente, é aconselhável conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento e procurar aconselhamento sobre a crio-conservação de esperma antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Bulsivex em combinação com ciclofosfamida e melfalano

Em adultos

As informações sobre eventos adversos provêm de dois estudos clínicos (n=103) de Busilvex. As toxicidades graves envolvendo os sistemas respiratório, hepático e hematológico foram consideradas como consequências esperadas do regime condicionante e do processo de transplante. Incluíram infecção e doença do hospedeiro contra o enxerto (GVHD) que, embora não diretamente relacionadas, foram as principais causas de mortalidade e morbidade, especialmente nos TCPH alogeneicos.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

A mielosupressão e a imunossupressão foram os efeitos terapêuticos desejados do regime condicionante. Portanto todos os doentes apresentaram citopenia profunda: leucopenia em 96%, trombocitopenia em 94% e anemia em 88%. O tempo mediano para a neutropenia foi de 4 dias, quer para doentes autólogos quer para alogeneicos. A duração mediana da neutropenia foi de 6 dias e 9 dias, para doentes alogeneicos e autólogos.

Doenças do sistema imunitário:

Os dados de incidência da doença aguda do hospedeiro contra o enxerto (a-GVHD) foram recolhidos do estudo OMC-BUS-4 (alogeneico) (n=61). Um total de 11 doentes (18%) sofreu a-GVHD. A incidência de a-GVHD dos graus I-II foi de 13% (8/61), e a incidência de graus III-IV foi de 5% (3/61). O GVHD agudo foi classificado como grave em 3 doentes. Foi referido como crônico o GVHD (c-GVHD) se foi grave ou causa de morte, e foi referido como causa de morte em 3 doentes.

Infeções e infestações:

39% dos doentes (40/103) sofreram um ou mais episódios de infecção, dos quais 83% (33/40) foram classificados como ligeiros ou moderados. Em 1% dos doentes (1/103) a pneumonia foi fatal e em 3% foi ameaçadora da vida. Outras infeções foram consideradas graves em 3% dos doentes. Foi referida febre em 87% dos doentes e classificada como ligeira/moderada em 84% e grave em 3%. 47% dos doentes sentiu arrepios que foram ligeiros/moderados em 46% e graves em 1%.

Afeções hepatobiliares:

15% dos eventos adversos graves (EAG) envolveram toxicidade hepática. A DVOH é uma reconhecida potencial complicação do tratamento condicionante após o transplante. Seis de 103 doentes (6%) experimentaram DVOH. A DVOH ocorreu em 8,2% (5/61) dos doentes alogeneicos (fatal em 2 doentes) e em 2,5% (1/42) dos doentes autólogos. Também se observaram aumentos de bilirrubina (n=3) e de AST (n=1). Dois dos quatro doentes acima referidos com hepatotoxicidade sérica grave situavam-se entre os doentes com DVOH diagnosticada.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Nos estudos com Busilvex, um doente apresentou um caso fatal de estado de dificuldade respiratória grave, com subsequente paragem respiratória associada a fibrose pulmonar intersticial.

População pediátrica

A informação de eventos adversos deriva do ensaio clínico em pediatria (n=55). Toxicidade grave envolvendo os sistemas hepático e respiratório foi considerada como consequência esperada do regime condicionante e do processo de transplante.

Doenças do sistema imunitário:

Os dados de incidência da doença aguda do hospedeiro contra o enxerto (a-GVHD) foram recolhidos em doentes alogénicos (n=28). Um total de 14 doentes (50%) sofreu a-GVHD. A incidência de a-GVHD dos graus I-II foi de 46,4% (13/28), enquanto a incidência de graus III-IV foi de 3,6% (1/28).

A GVHD crônica foi somente referida no caso de ser a causa de morte: um doente morreu 13 meses após o transplante.

Infeções e infestações:

Ocorreram infecções (neutropenia febril documentada e não documentada) em 89% dos doentes (49/55). Foi referida febre ligeira/moderada em 76% dos doentes.

Afeções hepatobiliares:

A elevação de Grau 3 das transaminases foi notificada em 24% dos doentes.

A doença veno-oclusiva (DVO) foi relatada em 15% (4/27) e 7% (2/28) dos transplantes autólogo e alogénico, respetivamente.

A DVO observada não foi nem fatal nem grave e resolveu-se em todos os casos.

Bulsivex em combinação com fludarabina (FB)

Em adultos

O perfil de segurança de Busilvex, em combinação com fludarabina (FB), foi analisado através de uma revisão de eventos adversos relatados em dados publicados de ensaios clínicos em regime RIC. Nestes estudos, um total de 1574 doentes receberam FB em regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

A mielossupressão e a imunossupressão foram os efeitos terapêuticos desejados do regime de condicionamento e conseqüentemente não foram considerados efeitos indesejáveis.

Infeções e infestações:

A ocorrência de episódios de infeção ou reativação de agentes infecciosos oportunistas reflete sobretudo o estado imunológico do doente a receber um regime de condicionamento.

As reações adversas infecciosas mais frequentes foram a reativação do Citomegalovírus (CMV) [variação: 30,7% - 80,0%], reativação do vírus Epstein-Barr (EBV) [variação: 2,3% - 61%], infeções bacterianas [variação: 32,0% - 38,9%] e infeções virais [variação: 1,3% - 17,2%].

Doenças gastrointestinais:

A frequência mais elevada de náuseas e vômitos foi de 59,1% e a frequência mais elevada de estomatite foi de 11%.

Doenças renais e urinárias:

Tem sido sugerido que os regimes de condicionamento contendo fludarabina foram associados a uma maior incidência de infeções oportunistas após o transplante, devido ao efeito imunossupressor da fludarabina. Cistites hemorrágicas tardias que ocorrem 2 semanas após o transplante estão provavelmente relacionadas com a reativação/infeção viral. Foi relatada cistite hemorrágica incluindo cistite hemorrágica induzida por infeção viral num intervalo entre 16% e 18,1%.

Afeções hepatobiliares:

Foi relatada DVO num intervalo entre 3,9% e 15,4%.

A mortalidade relacionada com o tratamento/ mortalidade não relacionada com a recaída (TRM/NRM) relatada até ao dia 100 após o transplante foi também analisada através da revisão de dados publicados de ensaios clínicos. Estas foram consideradas como mortes que podiam ser atribuídas a efeitos secundários após TCPH e não relacionadas com a recaída/progressão da doença maligna hematológica subjacente.

As causas mais frequentes de relatos de TRM/NRM foram infeção/sepsis, GVHD, doenças pulmonares e falência de órgãos.

Resumo tabelado das reações adversas

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis provenientes de pesquisas pós-comercialização foram incluídos nas tabelas com incidência “desconhecido”.

Bulsivex em combinação com ciclofosfamida e melfalano

As reações adversas em adultos e em doentes pediátricos, reportadas como mais do que um caso isolado estão listadas em seguida, por classes de sistemas de órgãos e por frequência. Dentro de cada agrupamento de frequência, os eventos adversos são apresentados por ordem de gravidade decrescente.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Rinite Faringite			
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia			
Doenças do sistema imunitário	Reação alérgica			
Doenças endócrinas				Hipogonadismo**
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Hiperglicemia Hipocalcemia Hipocaliemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade Depressão Insónias	Confusão	Delírio Nervosismo Alucinações Agitação	
Doenças do sistema nervoso	Dores de cabeça Tonturas		Convulsão Encefalopatia Hemorragia cerebral	
Afeções oculares				Catarata Diminuição da espessura da córnea Doenças do cristalino ***
Cardiopatias	Taquicardia	Arritmia Fibrilhação auricular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericardite	Extrasístoles ventriculares Bradycardia	
Vasculopatias	Hipertensão Hipotensão Trombose Vasodilatação		Trombose da artéria femoral Síndrome do derrame capilar	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Epistaxis Tosse Soluços	Hiperventilação Paragem respiratória Hemorragias	Hipóxia	Doença pulmonar intersticial**

		alveolares Asma Atelectasia Derrame pleural		
Doenças gastrointestinais	Estomatite Diarreia Dor abdominal Náusea Vômitos Dispepsia Ascite Obstipação Desconforto do ânus	Hematemese Ileus Esofagite	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia do dente**
Afeções hepatobiliares	Hepatomegalia Icterícia	Doença veno-oclusiva hepática *		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Prurido Alopecia	Descamação da pele Eritema Afeções de pigmentação		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Dor de costas Artralgia			
Doenças renais e urinárias	Disúria Oligúria	Hematúria Insuficiência renal moderada		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Menopausa prematura Falência ovárica**
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia Arrepios Febre Dor no tórax Edema Edema generalizado Dor Dor ou inflamação no local da injeção Mucosite			
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das transaminases Aumento da bilirrubina Aumento de GGT Aumento da fosfatase alcalina Aumento de peso Sons respiratórios anormais Aumento dos níveis	Aumento BUN Diminuição da fração de ejeção		

	de creatinina			
--	---------------	--	--	--

*A doença veno-oclusiva hepática é mais frequente na população pediátrica.

** reportado com bussulfano IV após comercialização

*** reportado com bussulfano oral após comercialização

Busilvex em combinação com fludarabina (FB)

A incidência de cada reação adversa apresentada na tabela seguinte foi definida de acordo com a incidência mais elevada observada em ensaios clínicos publicados, em regime RIC, para o qual a população tratada com FB estava claramente identificada, sejam quais forem os esquemas de administração de bussulfano e os *endpoints*. As reações adversas relatadas como sendo mais do que um caso isolado são listadas em baixo, por classes de sistemas de órgãos e por frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido*
Infeções e infestações	Infeção viral Reativação do CMV Reativação do EBV Infeção bacteriana	Infeção fúngica invasiva Infeção pulmonar	Abcesso cerebral Celulite Sepsis
Doenças do sangue e do sistema linfático			Neutropenia febril
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoalbuminemia Distúrbio electrolítico Hiperglicemia		Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico			Agitação Confusão Alucinações
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Doenças do sistema nervoso [não classificadas noutra categoria]	Hemorragia cerebral Encefalopatia
Cardiopatias			Fibrilhação auricular
Vasculopatias		Hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemorragia pulmonar	Falência respiratória
Doenças gastrointestinais	Náusea Vómitos Diarreia Estomatite		Hemorragia gastrointestinal Hipoplasia do dente*
Afeções hepatobiliares	Doença veno-oclusiva hepática		Icterícia Afeções do fígado
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exantema	
Doenças renais e urinárias	Cistite hemorrágica**	Doença renal	Oligúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Mucosite		Astenia Edema Dor
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das transaminases Aumento da bilirrubina Aumento da fosfatase alcalina	Aumento dos níveis de creatinina	Aumento da lactato desidrogenase sérica

			Aumento de ácido úrico sérico Aumento da ureia sérica Aumento de GTT Aumento de peso
--	--	--	---

* relatado na experiência após comercialização

** inclui cistite hemorrágica induzida por infecção viral

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O principal efeito tóxico é uma profunda mieloablação e pancitopenia, mas podem ser afetados o sistema nervoso central, o fígado, os pulmões e o trato gastrointestinal.

Não existe antídoto conhecido para Busilvex a não ser o transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Na ausência de transplante de células progenitoras hematopoiéticas, a dose recomendada de Busilvex constituirá uma sobredosagem de bussulfano. O estado hematológico deverá ser estritamente monitorizado em caso de sobredosagem e, devem ser instituídas fortes medidas de suporte, de acordo com a indicação médica.

No caso de sobredosagem deve considerar-se a diálise, dado que houve dois relatos de que o bussulfano é dialisável. Uma vez que o bussulfano é metabolizado por conjugação com a glutatona, a administração de glutatona deve ser considerada.

Deve ter-se em atenção que a sobredosagem de Busilvex também aumenta a exposição ao DMA. No homem, os principais efeitos tóxicos foram a hepatotoxicidade e efeitos ao nível do sistema nervoso central (SNC). As alterações do SNC precedem alguns dos mais graves efeitos indesejáveis. Não se conhece nenhum antídoto específico para a sobredosagem de DMA. Em caso de sobredosagem, deverão ser implementados cuidados de suporte geral.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Sulfonatos de alquilo, código ATC: L01AB01

Mecanismo de ação

O bussulfano é um agente citotóxico potente e um agente alquilante bifuncional. Em meio aquoso, a libertação dos grupos metanosulfonato produz iões de carbono que podem alquilar o ADN, o que se pensa ser um importante mecanismo biológico para o seu efeito citotóxico.

Eficácia e segurança clínicas

Busilvex em combinação com ciclofosfamida

Em adultos

A documentação sobre a segurança e a eficácia de Busilvex em combinação com a ciclofosfamida no regime BuCy2, antes do TCPH convencional alogénico e/ou autólogo, deriva de dois ensaios clínicos (OMC-BUS-4 e OMC-BUS-3).

Foram realizados dois estudos prospectivos de fase II não controlados, de braço único e abertos, em doentes com doença do sistema hematológico, a maioria dos quais em estado avançado.

As doenças incluídas foram a leucemia aguda após a primeira remissão, no primeiro relapso ou relapsos subsequentes, na primeira remissão (alto risco), ou insucessos de indução; leucemia mielógena crónica em fase crónica ou avançada; doença de Hodgkin refractária primária ou recidiva resistente ou linfoma não-Hodgkin, e doença mielodisplástica.

Os doentes receberam doses de 0,8 mg/kg de bussulfano, de 6 em 6 horas, por perfusão, num total de 16 doses, seguidas de 60 mg/kg de ciclofosfamida, uma vez por dia, durante dois dias (regime BuCy2).

Nestes estudos, os parâmetros de eficácia primária foram a mieloablação, o enxerto, a recidiva e a sobrevivência.

Em ambos os estudos, todos os doentes foram tratados com um regime de dose de Busilvex de 16/16. Não houve doentes em que o tratamento foi descontinuado devido a reações adversas relacionadas com Busilvex.

Todos os doentes apresentaram uma profunda mielosupressão. O tempo para a Contagem de Neutrófilos Absoluta (CNA) superior a $0,5 \times 10^9/l$ foi de 13 dias (variação 9-29 dias) nos doentes alogénicos (OMC-BUS 4), e 10 dias (variação 8-19 dias) nos doentes autólogos (OMC-BUS 3). Todos os doentes avaliados foram transplantados. Não houve rejeição primária, nem secundária ao transplante. A mortalidade geral e a mortalidade na não-recidiva mais de 100 dias pós transplante foi de 13% (8/61) e de 10% (6/61) nos doentes alotransplantados, respetivamente. Durante o mesmo período não se registaram mortes nos recetores autólogos.

População pediátrica

A documentação sobre a segurança e a eficácia de Busilvex em combinação com a ciclofosfamida no regime BuCy4 ou com melfalano no regime BuMel, antes do TCPH convencional alogénico e/ou autólogo, deriva do ensaio clínico F60002 IN 101 G0.

Os doentes receberam a dose mencionada na secção 4.2.

Todos os doentes apresentaram uma profunda mielosupressão. O tempo para a Contagem de Neutrófilos Absoluta (CNA) superior a $0,5 \times 10^9/l$ foi de 21 dias (variação 12-47 dias) nos doentes alogénicos, e 11 dias (variação 10-15 dias) nos doentes autólogos. Todas as crianças avaliadas foram transplantadas. Não houve rejeição primária, nem secundária ao transplante. 93% dos doentes alogénicos mostraram quimerismo completo. Não ocorreu morte relacionada com o regime durante os primeiros 100 dias após o transplante, nem até um ano após o transplante.

Busilvex em combinação com fludarabina

Em adultos

A documentação sobre a segurança e a eficácia de Busilvex em combinação com a fludarabina (FB) antes do TCPH alogénico, deriva da revisão da literatura de 7 estudos publicados envolvendo 731 doentes com malignidades mielóides e linfóides que relatam a utilização de perfusão intravenosa de bussulfano uma vez por dia em vez de quatro doses por dia.

Os doentes receberam o regime de condicionamento baseado na administração de fludarabina imediatamente seguido por uma dose única diária de 3,2 mg/kg de bussulfano durante 2 ou 3 dias consecutivos. A dose total de bussulfano por doente esteve entre 6,4 mg/kg e 9,6 mg/kg.

A combinação de FB permitiu mieloablação suficiente, modulada pela intensidade do regime de condicionamento através da variação do número de dias de perfusão de bussulfano. Foram relatadas na maioria dos estudos taxas de enxerto rápido e completo em 80-100% dos doentes. A maioria das publicações relatou quimerismo completo do dador no dia 30 em 90-100% dos doentes. Os resultados a longo-termo confirmaram que a eficácia foi mantida sem efeitos inesperados.

Ficaram disponíveis dados de um estudo de fase 2, multicêntrico, prospetivo, recentemente concluído, incluindo 80 doentes com idades entre os 18 e os 65 anos de idade, com diagnóstico de diferentes doenças hematológicas malignas que foram submetidos a um TCH alogénico com um regime de condicionamento de intensidade reduzida de FB (3 dias de Busilvex). Neste estudo, todos os doentes enxertados, menos um, numa mediana de 15 dias (variação, 10-23) após o TCH alogénico. A

incidência cumulativa de recuperação de neutrófilos ao dia 28 foi de 98,8% (IC 95%, 85,7%-99,9%). O enxerto de plaquetas ocorreu numa mediana de 9 dias (variação, 1-16) após o TCH alogénico.

A taxa de sobrevida global (SG) aos 2 anos foi de 61,9% (IC 95%, 1-72,7%). Aos 2 anos, a incidência cumulativa de NRM foi de 11,3% (IC 95%, 5,5-19,3%), e porrecaída ou progressão de um TCH alogénico foi de 43,8% (IC 95%, 31,1-55,7%). A estimativa de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença (DFS) aos 2 anos foi de 49,9% (IC 95%, 32,6-72,7).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi estudada a farmacocinética de Busilvex. A informação apresentada sobre o biotransformação e a eliminação baseiam-se no bussulfano oral.

Farmacocinética em adultos

Absorção

A farmacocinética do bussulfano intravenoso foi estudada em 124 doentes avaliáveis, após perfusão intravenosa de 2 horas, num total de 16 doses, durante quatro dias. Obtém-se uma disponibilidade completa e imediata da dose, após a perfusão intravenosa de bussulfano. Observou-se uma exposição do sangue similar ao comparar as concentrações plasmáticas em doentes que receberam bussulfano oral e intravenoso, nas doses de 1 mg/kg e 0,8 mg/kg, respetivamente. Através de uma análise farmacocinética de população realizada em 102 doentes, demonstrou-se existir uma baixa variabilidade inter (CV=21%) e intra (CV=12%) doentes relativamente à exposição ao bussulfano.

Distribuição

O volume terminal de distribuição V_z variou entre 0,62 e 0,85 l/kg.

As concentrações de bussulfano no líquido cerebrospinal são comparáveis às do plasma, embora estas concentrações sejam provavelmente insuficientes para a atividade anti-neoplásica.

A ligação reversível às proteínas plasmáticas foi cerca de 7%, ao passo que a ligação irreversível, principalmente à albumina, foi cerca de 32%.

Biotransformação

O bussulfano é metabolizado principalmente por conjugação com a glutationa (espontânea e mediada pela glutationa-S-transferase). O conjugado de glutationa é então metabolizado no fígado por oxidação. Pensa-se que nenhum dos metabolitos contribui significativamente quer para a eficácia, quer para a toxicidade.

Eliminação

A depuração total no plasma variou entre 2,25 – 2,74 ml/min/kg. A semi-vida terminal variou de 2,8 a 3,9 horas.

Aproximadamente 30% da dose administrada é excretada na urina, durante 48 horas, com 1% de fármaco sob a forma de bussulfano inalterado. A eliminação fecal é insignificante. A ligação irreversível às proteínas pode explicar a sua incompleta recuperação. Não está excluída a contribuição de metabolitos de longa-duração.

Linearidade

Demonstrou-se um aumento proporcional da dose de exposição ao bussulfano após a administração intravenosa de bussulfano até 1 mg/kg.

Em comparação com o regime de quatro vezes ao dia, o regime de uma vez por dia é caracterizado por um pico de concentração mais elevado, sem acumulação de fármaco e por um período de “lavagem” (sem concentração de bussulfano circulante) entre administrações consecutivas. A revisão da literatura permite uma comparação de séries farmacocinéticas realizadas, quer dentro do mesmo estudo quer entre estudos e demonstrou parâmetros farmacocinéticos, independentes da dose, inalterados independentemente da dosagem ou do esquema de administração. Parece que a dose intravenosa recomendada de bussulfano, administrada quer como uma perfusão individual (3,2 mg/kg) quer dividida por 4 perfusões (0,8 mg/kg), forneceu exposições plasmáticas diárias equivalentes com

variabilidade semelhante inter e intra doentes. Como resultado, o controlo pela AUC do bussulfano intravenoso dentro da janela terapêutica não é modificado, tendo mostrado um desempenho de segmentação semelhante entre os dois esquemas.

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

A literatura sobre bussulfano sugere uma janela terapêutica AUC entre 900 e 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$ por administração (equivalente a uma exposição diária entre 3600 e 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). Durante os ensaios clínicos com o bussulfano intravenoso administrado a 0,80 mg/kg quatro vezes por dia, 90% das AUC's dos doentes permaneceram inferiores ao limite superior de AUC (1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$) e pelo menos 80% ficaram dentro da janela terapêutica alvo (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). É alcançada uma taxa de segmentação semelhante dentro de uma exposição diária de 3600 - 6000 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$ após a administração de bussulfano intravenoso 3,2 mg/kg uma vez por dia.

Populações especiais

Compromisso hepático ou renal

Não foram avaliados os efeitos da disfunção renal sobre a disponibilidade do bussulfano intravenoso. Não foram avaliados os efeitos da disfunção hepática sobre a disponibilidade do bussulfano intravenoso. Contudo, o risco de toxicidade hepática poderá estar aumentado nesta população. Nos dados disponíveis sobre a administração de bussulfano intravenoso em doentes com mais de 60 anos, não se evidenciou nenhum efeito da idade na depuração do bussulfano.

População pediátrica

Foi estabelecida uma variação contínua da depuração oscilando de 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg em crianças de < 6 meses até aos 17 anos de idade. A semi-vida terminal oscilou entre 2,24 e 2,5 h. A variabilidade inter e intra doentes, à exposição plasmática foi menor que 20% e menor que 10%, respetivamente.

Foi realizado uma análise farmacocinética populacional num coorte de 205 crianças adequadamente distribuídas em relação ao seu peso corporal (3,5 a 62,5 kg), características biológicas e doenças (malignas e não malignas), portanto, representativa da elevada heterogeneidade das crianças submetidas a TCPH. Mais do que a área de superfície corporal ou a idade, este estudo demonstrou que o peso corporal foi a covariável predominante para explicar a variabilidade farmacocinética do bussulfano em crianças.

A posologia recomendada para crianças, tal como detalhado na secção 4.2, permitiu que mais de 70% até 90% das crianças ≥ 9 kg atingisse a janela terapêutica (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). No entanto, foi observada uma maior variabilidade em crianças com menos de 9 kg levando a que 60% das crianças atingisse a janela terapêutica (900-1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minuto}$). Para os 40% de crianças < 9 kg, fora do alvo, a AUC foi distribuída uniformemente tanto abaixo como acima dos limites alvo; ou seja, 20% cada < 900 e > 1500 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{min}$ após 1 mg/kg. A este respeito, para crianças < 9 kg, um acompanhamento das concentrações plasmáticas do bussulfano (monitorização terapêutica) para o ajuste da dose pode melhorar o desempenho da segmentação do bussulfano, especialmente em crianças muito jovens e recém-nascidos.

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

O sucesso do enxerto, alcançado em todos os doentes durante os ensaios de fase II, sugere a adequabilidade das AUCs alvo. A ocorrência de DVO não foi relacionada com a sobre-exposição. A relação Farmacocinética/Farmacodinâmica foi observada entre estomatites e AUCs em doentes autólogos e entre o aumento de bilirrubina e AUCs em análises combinadas de doentes autólogos e alogénicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O bussulfano é mutagénico e clastogénico. O bussulfano foi mutagénico na *Salmonella typhimurium*, na *Drosophila melanogaster* e barley. O bussulfano induziu aberrações cromossómicas *in vitro* (células humanas e de roedores) e *in vivo* (humanos e roedores). Observaram-se várias aberrações cromossómicas em células de doentes que receberam bussulfano oral.

O bussulfano pertence a uma classe de substâncias que são potencialmente carcinogênicas, com base no seu mecanismo de ação. Com base em dados obtidos com humanos, o bussulfano foi classificado pelo IARC como carcinógeno humano. A OMS concluiu que existe uma relação causal entre a exposição ao bussulfano e o cancro. Os dados disponíveis em animais apoiam o potencial carcinogênico do bussulfano. A administração intravenosa de bussulfano, a ratinhos, aumentou significativamente a incidência de tumores ováricos e tímicos.

O bussulfano é teratogênico em ratos, ratinhos e coelhos. As malformações e anomalias incluíram alterações significativas do sistema musculoesquelético, aumento de peso corporal e do tamanho. Em ratos fêmeas prenhes, o bussulfano provocou esterilidade na descendência, quer feminina, quer masculina, devido à ausência de células germinais nos testículos e nos ovários. O bussulfano mostrou causar esterilidade em roedores. O bussulfano provocou depleção de oócitos em ratos fêmeas e induziu esterilidade em ratos machos e no hamster.

Doses repetidas de DMA produziram sintomas de toxicidade hepática, sendo o primeiro o aumento de enzimas séricas, seguido de alterações histopatológicas nos hepatócitos. Doses mais elevadas podem provocar necrose hepática e podem observar-se alterações hepáticas, após exposição a doses únicas elevadas.

O DMA é teratogênico em ratos. A administração de doses de 400 mg/kg/dia de DMA, durante a organogênese, causou anomalias do desenvolvimento significativas. As malformações incluíram graves anomalias cardíacas e/ou dos vasos de grande calibre: arteriose do tronco comum e sem arteriose dos canais arteriais, coarctação do tronco pulmonar e das artérias pulmonares, deficiências intraventriculares cardíacas. Outras anomalias frequentes incluem fenda palatina, anasarca e anomalias esqueléticas das vértebras e costelas. O DMA reduz a fertilidade em roedores machos e fêmeas. Uma dose única s.c. de 2,2 g/kg, administrada ao 4º dia de gestação, terminou a gravidez em 100% dos hamster testados. A administração de uma dose diária de DMA de 450 mg/kg, a ratos, durante nove dias, causou espermatogênese inativa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dimetilacetamida
Macrogol 400.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com os mencionados na secção 6.6.

Devido à incompatibilidade, não utilizar quaisquer componentes de perfusão contendo policarbonato com Busilvex.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis: 3 anos

Solução diluída:

Foi demonstrada a estabilidade física e química após diluição em solução injetável de glucose 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para:

- 8 horas (tempo de perfusão incluído) após diluição, quando conservado a 20 °C ± 5 °C.

- 12 horas após diluição, quando conservado a 2 °C – 8 °C, seguido de 3 horas de conservação a 20 °C ± 5 °C (tempo de perfusão incluído).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após diluição. Se não for usado imediatamente, os tempos e as condições de conservação, antes do uso, são da responsabilidade do utilizador e, em condições normais, não deverão ser superiores às condições acima referidas, se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar a solução diluída.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado para solução para perfusão em frascos para injetáveis de vidro (tipo I) incolor, com uma rolha de borracha de butilo coberta por um vedante de alumínio flip-off de cor púrpura. Embalagem múltipla contendo 8 (2 embalagens de 4) frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de Busilvex

Devem ser considerados os procedimentos para o correto manuseamento e eliminação dos medicamentos anticancerígenos.

Todos os procedimentos de transferência requerem o cumprimento estrito de técnicas assépticas, usando de preferência o fluxo laminar vertical de segurança.

Tal como com outros compostos citotóxicos, deve ter-se cuidado no manuseamento e na preparação da solução de Busilvex:

- Recomenda-se o uso de luvas e de vestuário de proteção.
- Se Busilvex ou a solução de Busilvex diluída contactar com a pele ou com as mucosas, lavar imediata e cuidadosamente com água abundante.

Cálculo da quantidade de Busilvex a ser diluída e de diluente

Busilvex deve ser diluído previamente numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.

A quantidade de diluente deve ser 10 vezes o volume de Busilvex garantindo que a concentração final de bussulfano permaneça em aproximadamente 0,5 mg/ml. Por exemplo:

A quantidade de Busilvex e diluente a ser administrada deverá ser calculada do seguinte modo: para um doente com Y kg de peso corporal:

- Quantidade de Busilvex:

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

Y: peso corporal do doente em kg

D: dose de Busilvex (ver secção 4.2)

- Quantidade de diluente:

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

Para preparar a solução final para perfusão, juntar (A) ml de Busilvex a (B) ml de diluente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%).

Preparação da solução para perfusão

Busilvex tem de ser preparado por um profissional de saúde usando técnicas de transferência asséptica.

- Usando uma seringa sem policarbonato equipada com uma agulha:
 - O volume calculado de Busilvex tem de ser removido do frasco para injetáveis.
 - O conteúdo da seringa tem de ser vertido para um saco para administração intravenosa (ou seringa) que já contém a quantidade calculada do diluente selecionado. Busilvex tem de ser sempre adicionado ao diluente e não o diluente ao Busilvex. Busilvex não pode ser colocado num saco para administração intravenosa que não contenha solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.
- A solução diluída tem de ser cuidadosamente misturada invertendo várias vezes.

Após a diluição, 1 ml da solução para perfusão contém 0,5 mg de bussulfano.

Busilvex diluído é uma solução límpida e incolor.

Instruções de utilização

Antes e após cada perfusão, lave o interior do cateter com aproximadamente 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose (5%).

Não deve ser forçada a passagem de produto residual para o sistema de administração dado que a perfusão rápida de Busilvex não foi testada e não é recomendada.

A dose total de Busilvex prescrita deve ser administrada durante duas ou três horas dependendo do regime de condicionamento.

Podem ser administrados pequenos volumes durante 2 horas usando uma bomba perfusora. Neste caso o conjunto de perfusão deve ser usado com o menor volume de enchimento possível (por exemplo, 0,3-0,6 ml), volume este repleto de solução de medicamento antes de começar a perfusão com Busilvex e depois lavado com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose (5%).

Busilvex não deve ser perfundido concomitantemente com outra solução intravenosa.

Não podem ser utilizados componentes de perfusão contendo policarbonato com Busilvex.

Apenas para dose única. Só deverá ser utilizada uma solução límpida sem quaisquer partículas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/254/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 julho 2003
Data da última renovação: 08 julho 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn -Idron
F-64320
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO, COM BLUE BOX

{caixa contendo 8 frascos para injetáveis de 10 ml}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão
bussulfano

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um ml de concentrado contém 6 mg de bussulfano e fornece 0,5 mg/ml de bussulfano após diluição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cada frasco para injetáveis contém Dimetilacetamida e Macrogol 400

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
Embalagem múltipla: 8 (2 embalagens de 4) frascos para injetáveis de 10 ml
60 mg por frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa (IV)
Diluir antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Agente citotóxico: manusear com precaução.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Ler o folheto informativo para o prazo de validade do medicamento diluído

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C)

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser destruídos de acordo com os requisitos locais

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/254/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO, SEM BLUE BOX

{Caixa contendo 4 frascos para injetáveis de 10 ml}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Busilvex 6 mg/ml
bussulfano

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

60 mg

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado
4 frascos de 10 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa (IV)
Diluir antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C)

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/254/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

{Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml}

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Busilvex 6 mg/ml concentrado estéril
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 mg/10 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Busilvex 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão bussulfano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico. Isto inclui quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto.

O que contém este folheto:

1. O que é Busilvex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Busilvex
3. Como utilizar Busilvex
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Busilvex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Busilvex e para que é utilizado

Busilvex contém a substância ativa bussulfano, que pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes alquilantes. Busilvex destrói a medula óssea original antes do transplante.

Busilvex é usado em adultos, recém-nascidos, crianças e adolescentes, como **tratamento prévio do transplante**.

Em adultos é usado em combinação com a ciclofosfamida ou fludarabina.

Em recém-nascidos, crianças e adolescentes, Busilvex é usado em combinação com ciclofosfamida e melfalano.

Receberá este medicamento como preparação antes de fazer um transplante de medula óssea ou de células progenitoras hematopoiéticas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Busilvex

Não utilize Busilvex

- Se tem alergia ao bussulfano ou a qualquer outro ingrediente de Busilvex indicados na secção 6,
- Se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida.

Advertências e precauções

Busilvex é um medicamento citotóxico potente que provoca uma enorme redução de células sanguíneas. Na dose recomendada este é o efeito desejado. Por isso deve ser cuidadosamente monitorizado.

É possível que o uso de Busilvex possa aumentar o risco de sofrer de outra malignidade no futuro.

Deverá avisar o seu médico:

- se tiver problemas de fígado, rins, coração ou pulmões,
- se tiver história de convulsões,
- se estiver atualmente a tomar outros medicamentos.

Podem ocorrer casos de formação de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos pequenos após o transplante de células hematopoiéticas (TCH) com doses elevadas do seu tratamento em combinação com outros medicamentos.

Outros medicamentos e Busilvex

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Busilvex pode interagir com outros medicamentos.

Deverá ter especial precaução se estiver a tomar itraconazol e metronidazol (usado para certo tipo de infeções) ou cetobemidona (usada no tratamento da dor) ou deferasirox (um medicamento utilizado para remover ferro em excesso no seu corpo), pois podem aumentar os efeitos indesejáveis.

O uso do paracetamol durante as 72 horas anteriores à administração de Busilvex ou com a administração de Busilvex deve ser feito com precaução.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida, ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber tratamento com Busilvex. As mulheres não podem estar grávidas durante o tratamento com Busilvex e, até 6 meses após o tratamento.

As mulheres têm de parar de amamentar antes de iniciarem o tratamento com Busilvex.

Deverão ser tomadas medidas contraceptivas adequadas se o parceiro estiver a tomar Busilvex.

Pode não ser possível engravidar (infertilidade) após o tratamento com o bussulfano. Se pensa em ter filhos, deve discutir esse assunto com o seu médico, antes do tratamento. Busilvex pode também provocar sintomas de menopausa e pode impedir o início da puberdade, em raparigas pré-adolescentes.

Aconselham-se os homens tratados com Busilvex a não conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo.

3. Como utilizar Busilvex

Dose e administração:

A dose de Busilvex deverá ser calculada de acordo com o seu peso corporal.

Em adultos:

Busilvex em combinação com ciclofosfamida

- A dose recomendada de Busilvex é de 0,8 mg/kg
- Cada perfusão deverá ter a duração de 2 horas
- Busilvex deverá ser administrado de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos, antes do transplante.

Busilvex em combinação com fludarabina

- A dose recomendada de Busilvex é de 3,2 mg/kg
- Cada perfusão deverá ter a duração 3 horas
- Busilvex deverá ser administrado uma vez por dia durante 2 ou 3 dias consecutivos, antes do transplante.

Em recém-nascidos, crianças e adolescentes (0 aos 17 anos)

A dose recomendada de Busilvex em combinação com ciclofosfamida ou melfalano é baseada no seu peso corporal variando entre 0,8 e 1,2 mg/kg.

- Cada perfusão deverá ter a duração de 2 horas.
- Busilvex deverá ser administrado de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos, antes do transplante.

Medicamentos antes de receber Busilvex:

Antes de receber Busilvex, será medicado com

- medicamentos anticonvulsivantes a fim de prevenir as convulsões (fenitoína ou benzodiazepinas) e
- medicamentos antieméticos para evitar os vômitos.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves:

O mais grave dos efeitos indesejáveis do tratamento com Busilvex ou do método de transplante pode incluir uma diminuição no número de células do sangue circulante (efeito desejável do medicamento para preparar a sua perfusão de transplante), infecção, afeções hepáticas incluindo bloqueio da veia hepática, doença de transplante *versus* recetor, (o transplante ataca o seu organismo) e complicações pulmonares. O seu médico monitorizará as suas contagens sanguíneas e as enzimas hepáticas regularmente de forma a detetar e ultrapassar estes efeitos.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 utilizadores):

Sangue: redução de células sanguíneas circulantes (vermelhas e brancas) e plaquetas. **Infeções.**
Sistema nervoso: insónia, ansiedade, vertigens e depressão. **Nutrição:** perda de apetite, redução dos valores sanguíneos de magnésio, cálcio, potássio, fosfato e albumina, e aumento do açúcar no sangue.
Cardíacos: aumento da frequência cardíaca, aumento ou redução da pressão arterial, vasodilatação (estado de aumento de calibre dos vasos sanguíneos), e coágulos sanguíneos. **Respiratório:** respiração ofegante, secreção nasal (rinite), dor de garganta, tosse, soluços, hemorragias nasais, sons respiratórios anormais. **Gastrointestinais:** náusea, inflamação da mucosa bucal, vômitos, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, azia, desconforto anal, líquido no abdómen. **Hepáticos:** aumento da dimensão do fígado, icterícia, bloqueio de uma veia do fígado. **Pele:** eritema, comichão, perda de cabelo. **Músculo e osso:** dores nas costas, nos músculos e articulações. **Renal:** aumento da eliminação de creatinina, desconforto ao urinar e diminuição do débito urinário e presença de sangue na urina. **Geral:** febre, dor de cabeça, fraqueza, arrepios, dor, reação alérgica, edema, dor geral ou inflamação no local da injeção, dor no peito, inflamação da mucosa. **Exames complementares de diagnóstico:** aumento das enzimas hepáticas e aumento de peso.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 utilizadores):

Sistema nervoso: confusão, doenças do sistema nervoso. **Nutrição:** redução de sódio no sangue.
Cardíaco: alterações e anomalias do ritmo cardíaco, retenção líquida ou inflamação em redor do coração, redução do débito cardíaco. **Respiratório:** aumento do ritmo respiratório, insuficiência respiratória, hemorragias alveolares, asma, colapso de pequenas partes do pulmão, fluído em redor do pulmão. **Gastrointestinal:** inflamação da mucosa do esófago, paralisia intestinal, vômitos com sangue. **Pele:** alteração da cor da pele, vermelhidão da pele, descamação da pele. **Renal:** aumento da quantidade de componentes de azoto na circulação sanguínea, insuficiência renal moderada, doença renal.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 utilizadores):

Sistema nervoso: delírio, nervosismo, alucinações, agitação, função cerebral alterada, hemorragia cerebral e convulsões. **Cardíaco:** trombose da artéria femural, batimentos extra-cardíacos, redução da frequência cardíaca, perda difusa de líquido dos capilares (pequenos vasos sanguíneos). **Respiratório:** diminuição do oxigénio no sangue. **Gastrointestinais:** hemorragias intestinais e/ou no estômago.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Disfunção das glândulas sexuais.

Afeções do cristalino incluindo opacificação do cristalino do olho (catarata) e visão turva (diminuição da espessura da córnea).

Sintomas de menopausa e infertilidade feminina.

Abcesso cerebral, inflamação na pele, infecção generalizada.
Doenças do fígado.
Aumento da lactato desidrogenase no sangue.
Aumento do ácido úrico e da ureia no sangue.
Desenvolvimento incompleto dos dentes.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Busilvex

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP.

Frascos para injetáveis fechados:

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Solução diluída:

Foi demonstrada a estabilidade física e química após diluição em solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para 8 horas (tempo de perfusão incluído) após diluição, quando conservado a 20 °C ± 5 °C ou 12 horas após diluição, quando conservado a 2 °C – 8 °C, seguido de 3 horas de conservação a 20 °C ± 5 °C (tempo de perfusão incluído).

Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Busilvex

- A substância ativa é o bussulfano. Um ml de concentrado contém 6 mg de bussulfano (60 mg no frasco para injetáveis). Após a diluição: um ml da solução contém aproximadamente 0,5 mg de bussulfano.
- Os outros componentes são a dimetilacetamida e o macrogol 400.

Qual o aspeto de Busilvex e conteúdo da embalagem

Busilvex consiste num concentrado para solução para perfusão e é fornecido em frascos para injetáveis de vidro incolor, cada frasco para injetáveis contendo 60 mg de bussulfano.

Busilvex está disponível em embalagens múltiplas compreendendo 2 embalagens, contendo cada uma 4 frascos para injetáveis.

Quando diluído Busilvex é uma solução límpida e incolor.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

França

Fabricante

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du béarn
F-64320 Idron
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de cuidados de saúde

GUIA DE UTILIZAÇÃO**Busilvex 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão**

Bussulfano

Leia este guia antes de preparar e administrar Busilvex

1. APRESENTAÇÃO

Busilvex é fornecido como uma solução límpida e incolor em frascos para injetáveis de vidro incolor (tipo I) de 10 ml. Busilvex deve ser diluído antes da administração.

2. RECOMENDAÇÕES PARA O CORRETO MANUSEAMENTO

Devem ser considerados os procedimentos para o correto manuseamento e eliminação de medicamentos anticancerígenos.

Todos os procedimentos de transferência requerem o cumprimento estrito de técnicas assépticas, usando de preferência o fluxo laminar vertical de segurança.

Tal como com outros compostos citotóxicos, deve-se ter cuidado no manuseamento e na preparação da solução de Busilvex:

- Recomenda-se o uso de luvas e vestuário de proteção.
- Se Busilvex ou a solução de Busilvex diluída contactar com a pele ou com as mucosas, lavar imediata e cuidadosamente com água abundante.

Cálculo da quantidade de Busilvex a ser diluído e de diluente

Busilvex deve ser diluído previamente numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou numa solução injetável de glucose a 5%.

A quantidade de diluente deve ser 10 vezes o volume de Busilvex garantindo que a concentração final de bussulfano permaneça em aproximadamente 0,5 mg/ml.

A quantidade de Busilvex e de diluente a ser administrada deverá ser calculada do seguinte modo:

Para um doente com Y kg de peso corporal:

- Quantidade de Busilvex:

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

Y: peso corporal do doente em kg

D: dose de Busilvex (ver RCM secção 4.2)

- Quantidade de diluente:

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

Para preparar a solução final para perfusão, juntar (A) ml de Busilvex a (B) ml de diluente (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%).

Preparação da solução para perfusão

Busilvex tem de ser preparado por um profissional de saúde usando técnicas de transferência asséptica.

- Usando uma seringa sem policarbonato equipada com uma agulha:
 - O volume calculado de Busilvex tem de ser removido do frasco para injetáveis.
 - O conteúdo da seringa tem de ser vertido para um saco para administração intravenosa (ou seringa) que já contém a quantidade calculada do diluente selecionado. Busilvex tem de ser sempre adicionado ao diluente e não o diluente ao Busilvex. Busilvex não pode ser colocado num saco para administração intravenosa que não contenha solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose a 5%.
- A solução diluída tem de ser cuidadosamente misturada invertendo várias vezes.

Após diluição, 1 ml da solução para perfusão contém 0,5 mg de bussulfano.

Uma vez diluído Busilvex é uma solução límpida e incolor.

Instruções de utilização

Antes e após cada perfusão, lave o interior do cateter com aproximadamente 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou de solução injetável de glucose (5%).

Não deve ser forçada a passagem de produto residual para o sistema de administração dado que a perfusão rápida de Busilvex não foi testada e não é recomendada.

A dose total de Busilvex prescrita deverá ser administrada durante duas ou três horas dependendo do regime de condicionamento.

Podem ser administrados pequenos volumes durante 2 horas usando uma bomba perfusora. Neste caso o conjunto de perfusão deve ser usado com o menor volume de enchimento possível (por exemplo, 0,3-0,6 ml), volume este repleto de solução de medicamento antes de começar a perfusão com Busilvex e depois lavado com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose (5%).

Busilvex não deve ser perfundido simultaneamente com outras soluções intravenosas.

Devido à incompatibilidade, não utilizar componentes de perfusão contendo policarbonato com Busilvex.

Apenas para dose única. Só deverá ser utilizada uma solução límpida sem quaisquer partículas.

Condições de conservação

Frascos para injetáveis fechados:

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Solução diluída:

Foi demonstrada a estabilidade física e química após diluição em solução injetável de glucose 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para 8 horas (tempo de perfusão incluído) após diluição, quando conservado a 20 °C ± 5 °C ou 12 horas após diluição, quando conservado a 2 °C – 8 °C, seguido de 3 horas de conservação a 20 °C ± 5 °C (tempo de perfusão incluído).

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

3. MODO DE TRATAMENTO DE DESPERDÍCIOS

O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais para medicamentos citotóxicos.