

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bussulfano Fresenius Kabi 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 viscosa, límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O bussulfano 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.

O bussulfano 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).

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

O bussulfano é administrado antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).

Posologia

Bussulfano 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 16.^a dose de bussulfano (ver secção 4.5).

População pediátrica (0 aos 17 anos)

A dose recomendada de bussulfano é a seguinte:

<u>Peso corporal atual (kg)</u>	<u>Dose de bussulfano (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 bussulfano (ver secção 4.5).

Bussulfano 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 bussulfano sem ajuste na dose. Contudo, para uma utilização segura de bussulfano 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).

Bussulfano 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.
- Bussulfano 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 + 0,91x (altura em cm – 152);

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

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

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

Na população pediátrica

Este 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

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

Bussulfano destina-se a utilização intravenosa.

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

Este medicamento deve ser diluído antes da administração. Deverá obter-se uma concentração final de aproximadamente 0,5 mg/ml de bussulfano. Bussulfano 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.

Bussulfano não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida, em bólus 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 bussulfano e até 24 horas após a última dose de bussulfano.

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 bussulfano 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 bussulfano na dose e esquema posológico recomendados é mielossupressão 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 requerendo 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 trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/l$ 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 justificar-se 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, bussulfano deve ser utilizado com precaução neste tipo de doentes.

Afeção hepática

Bussulfano não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Dado que o bussulfano é principalmente metabolizado pelo fígado, deverá ter-se precaução quando bussulfano 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 bussulfano. 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 bussulfano 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 bussulfano. Contudo a função cardíaca deverá ser monitorizada regularmente em doentes a receber bussulfano (ver secção 4.8).

Nos estudos com bussulfano, 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 bussulfano 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 bussulfano a doentes com antecedentes de convulsões. Os doentes deverão fazer profilaxia anticonvulsivante adequada. Em estudos com doentes adultos e pediátricos, os dados com bussulfano 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 carcinogénio 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 bussulfano são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo, e a aconselharem-se sobre a crioconservação de esperma antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível, durante o tratamento com bussulfano. 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.

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 a dose de bussulfano ajustada nos doentes que estejam a ser tratados ou tenham sido recentemente tratados com deferasirox.

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 bussulfano, 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 ondansetrom ou o granisetrom.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

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

Gravidez

O TCPH está contraindicado na mulher grávida; portanto o bussulfano está contraindicado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (mortalidade embriofetal 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.

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 desaconselhável conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento e procurar aconselhamento sobre a criopreservação 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

Bussulfano em combinação com ciclofosfamida e melfalano

Em adultos

As informações sobre eventos adversos provêm de dois estudos clínicos (n=103) do bussulfano. As toxicidades graves envolvendo os sistemas respiratório, hepático e hematológico foram consideradas como conseqüências 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 alogênicos.

Doenças do sangue e do sistema linfático

A mielossupressão 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 alogênicos. A duração mediana da neutropenia foi de 6 dias e 9 dias, para doentes alogênicos 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-BUS4 (alogênico) (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 infecções 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 alogênicos (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 bussulfano, 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 conseqüência 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 crónica foi somente referida no caso de ser a causa de morte: um doente morreu 13 meses após o transplante.

Infeções e infestações

Ocorreram infeções (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.

Bussulfano em combinação com fludarabina (FB)

Em adultos

O perfil de segurança de bussulfano em combinação com fludarabina (FB) foi analisado através de uma revisão de reações adversas relatadas 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 consequentemente 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/sépsis, GVHD, doenças pulmonares e falência de órgãos.

Lista tabelada 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”.

Bussulfano 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, as reações adversas são apresentadas 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	Extrassístoles ventriculares Bradycardia	
Vasculopatias	Hipertensão Hipotensão Trombose Vasodilatação		Trombose da artéria femoral Síndrome do derrame capilar	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Epistaxe Tosse Soluços	Hiperventilação Paragem respiratória Hemorragias alveolares Asma Atelectasia Derrame pleural	Hipóxia	Doença pulmonar intersticial**
Doenças gastrointestinais	Estomatite Diarreia Dor abdominal Náusea Vómitos Dispepsia Ascite Obstipação Desconforto do ânus	Hematémese Ileus Esofagite	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia do dente**
Afeções hepatobiliares	Hepatomegalia Icterícia	Doença venooclusiva 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			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
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 de creatinina	Aumento BUN Diminuição da fração de ejeção		

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

** reportado com bussulfano IV após comercialização

*** reportado com bussulfano oral após comercialização

Bussulfano 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 Sépsis
Doenças do sangue e do sistema linfático			Neutropenia febril
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoalbuminemia Distúrbio eletrolítico 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

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido*
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos 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 o bussulfano a não ser o transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Na ausência de transplante de células progenitoras hematopoiéticas, a dose recomendada de bussulfano 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 bussulfano 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: Citotóxicos 16.1.1 Alquilantes, 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

Bussulfano em combinação com ciclofosfamida

Em adultos

A documentação sobre a segurança e a eficácia do bussulfano 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 prospetivos 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 bussulfano de 16/16.

Não houve doentes em que o tratamento foi descontinuado devido a reações adversas relacionadas com bussulfano.

Todos os doentes apresentaram uma profunda mielossupressão. 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 bussulfano 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 mielossupressão. 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.

Bussulfano em combinação com fludarabina (FB)

Em adultos

A documentação sobre a segurança e a eficácia de bussulfano em combinação com a fludarabina (FB) antes do TCHP alogénico, deriva da revisão da literatura de 7 estudos publicados envolvendo 731 doentes com malignidades mieloides e linfoides 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, prospectivo, 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 TCHP alogénico com um regime de condicionamento de intensidade reduzida de FB (3 dias de bussulfano). Neste estudo, todos os doentes enxertados, menos um, numa mediana de 15 dias (variação, 10-23) após o TCHP 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 TCHP alogénico.

A taxa de sobrevivência 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 por recaída ou progressão de um TCHP alogénico foi de 43,8% (IC 95%, 31,1-55,7%). A estimativa de Kaplan-Meier de sobrevivência 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 do bussulfano. A informação apresentada sobre a 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 cefalorraquidiano são comparáveis às do plasma, embora estas concentrações sejam provavelmente insuficientes para a atividade antineoplásica.

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 glutatona (espontânea e mediada pela glutatona-S-transferase). O conjugado de glutatona 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 semivida 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 farmacodinâmicas/farmacocinéticas

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 semivida 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 µmol/l.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.

Relação 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 carcinogénicas, com base no seu mecanismo de ação. Com base em dados obtidos com humanos, o bussulfano foi classificado pelo IARC como carcinogénio 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 carcinogénico do bussulfano. A administração intravenosa de bussulfano, a ratinhos, aumentou significativamente a incidência de tumores ováricos e tímicos.

O bussulfano é um teratogénico 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 teratogénico em ratos. A administração de doses de 400 mg/kg/dia de DMA, durante a organogénese, 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 hamsters testados. A administração de uma dose diária de DMA de 450 mg/kg, a ratos, durante nove dias, causou espermatogénese 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 os mencionados na secção 6.6.

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

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis

2 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 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 12 horas após diluição, quando conservado a $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$, seguido de 3 horas de conservação a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (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 normalmente não deverão ser superiores às condições acima mencionadas quando a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico ($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$).

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 transparente, com uma rolha de borracha revestida a teflon e selada com um selo *flip-off* de alumínio. Cada frasco para injetáveis é envolvido por uma manga de película de plástico retrátil.

Tamanho de embalagem

1 embalagem contendo 8 frascos para injetáveis (8 cartonagens de 1 frasco para injetáveis).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação de Bussulfano Fresenius Kabi

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 bussulfano:

- Recomenda-se o uso de luvas e de vestuário de proteção.

- Se o concentrado ou a solução de bussulfano diluída contactar com a pele ou com as mucosas, lavar imediata e cuidadosamente com água abundante.

Cálculo da quantidade de Bussulfano Fresenius Kabi a ser diluída e de diluente

Bussulfano Fresenius Kabi 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 do Bussulfano Fresenius Kabi garantindo que a concentração final de bussulfano permaneça em aproximadamente 0,5 mg/ml. Por exemplo:

A quantidade do Bussulfano Fresenius Kabi e diluente a ser administrada deverá ser calculada do seguinte modo:

para um doente com Y kg de peso corporal:

- Quantidade de Bussulfano Fresenius Kabi:

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

6 (mg/ml)

Y: peso corporal do doente em kg

D: dose de bussulfano (ver secção 4.2)

- Quantidade de diluente:

$$(A \text{ ml de Bussulfano Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml de diluente}$$

Para preparar a solução final para perfusão, juntar (A) ml de Bussulfano Fresenius Kabi 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

- Bussulfano Fresenius Kabi 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 do concentrado 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. Bussulfano Fresenius Kabi tem de ser sempre adicionado ao diluente e não o diluente ao Bussulfano Fresenius Kabi. Bussulfano Fresenius Kabi 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.

Bussulfano Fresenius Kabi 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 bussulfano não foi testada e não é recomendada.

A dose total de bussulfano 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 bussulfano e depois lavado com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose (5%).

Bussulfano não deve ser perfundido concomitantemente com outra solução intravenosa. Não podem ser utilizados componentes de perfusão contendo policarbonato com o bussulfano.

Só deverá ser utilizada uma solução límpida sem quaisquer partículas.

Bussulfano é apenas para utilização única. 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/951/001

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

Data da primeira autorização: 22 de setembro de 2014

Data da última renovação: 20 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DE LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Alemanha

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)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve efetuar as atividades farmacovigilância requeridas e as intervenções detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer atualizações subsequentes ao PGR.

Deverá ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia do Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a uma alteração significativa do perfil de benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um RPS coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR contendo 8 frascos para injetáveis****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bussulfano Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão MG
bussulfano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Dimetilacetamida e Macrogol 400

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

8 frascos para injetáveis de 10 ml

60 mg por frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após diluição.

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

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/951/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

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:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM contendo 1 frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bussulfano Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão MG
bussulfano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Dimetilacetamida e Macrogol 400

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 10 ml.
60 mg por frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.

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

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/951/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bussulfano Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrado estéril
bussulfano
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

60 mg/10 ml

6. OUTRAS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bussulfano Fresenius Kabi 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Bussulfano Fresenius Kabi e para que é utilizado

Este medicamento contém a substância ativa bussulfano, que pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes alquilantes. Bussulfano Fresenius Kabi destrói a medula óssea original antes do transplante.

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

Em adultos, o Bussulfano Fresenius Kabi é usado em combinação com a ciclofosfamida ou fludarabina.

Em recém-nascidos, crianças e adolescentes, este medicamento 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 Bussulfano Fresenius Kabi

Não utilize Bussulfano Fresenius Kabi:

- se tem alergia ao bussulfano ou a qualquer outro componente deste medicamento, indicado na secção 6,
- se estiver grávida ou se pensa que pode estar grávida.

Advertências e precauções

Bussulfano Fresenius Kabi 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 Bussulfano Fresenius Kabi 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 Bussulfano Fresenius Kabi

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. Bussulfano Fresenius Kabi 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 Bussulfano Fresenius Kabi ou com a administração de bussulfano 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 Bussulfano Fresenius Kabi. As mulheres não podem estar grávidas durante o tratamento com Bussulfano Fresenius Kabi e, até 6 meses após o tratamento.

As mulheres têm de parar de amamentar antes de iniciarem o tratamento com Bussulfano Fresenius Kabi.

Deverão ser tomadas medidas contraceptivas adequadas se o parceiro estiver a tomar Bussulfano Fresenius Kabi.

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

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

3. Como utilizar Bussulfano Fresenius Kabi

Dose e administração:

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

Em adultos:

Bussulfano Fresenius Kabi em combinação com ciclofosfamida

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

Bussulfano Fresenius Kabi em combinação com fludarabina

- A dose recomendada de bussulfano é de 3,2 mg/kg
- Cada perfusão deverá ter a duração de 3 horas
- Bussulfano 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 Bussulfano Fresenius Kabi em combinação com ciclofosfamida ou melfalano é baseada no seu peso corporal variando entre 0,8 e 1,2 mg/kg.

Medicamentos antes de receber Bussulfano Fresenius Kabi:

Antes de receber Bussulfano Fresenius Kabi, 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, Bussulfano Fresenius Kabi 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 bussulfano 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. Contacte com o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes sintomas. 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, fluido 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 femoral, batimentos extracardíacos, 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 Bussulfano Fresenius Kabi

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 25°C ± 2°C ou 12 horas após diluição, quando conservado a 2°C-8°C, seguido de 3 horas de conservação a 25°C ± 2°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 Bussulfano Fresenius Kabi

- 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 Bussulfano Fresenius Kabi e conteúdo da embalagem

Bussulfano Fresenius Kabi consiste num concentrado para solução para perfusão. Quando diluído, o Bussulfano Fresenius Kabi é uma solução viscosa, límpida e incolor.

Bussulfano Fresenius Kabi é fornecido em frascos para injetáveis de vidro incolor, cada frasco para injetáveis contendo 60 mg de bussulfano. Cada frasco para injetáveis é envolvido por uma manga de película de plástico retrátil.

Cada frasco para injetáveis contém 10 ml de concentrado.

Tamanho de embalagem

1 embalagem contendo 8 frascos para injetáveis (8 cartonagens de 1 frasco para injetáveis).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Alemanha

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 profissionais de saúde:

GUIA DE UTILIZAÇÃO

Bussulfano Fresenius Kabi 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão

Bussulfano

Leia este guia antes de preparar e administrar Bussulfano Fresenius Kabi.

1. APRESENTAÇÃO

Bussulfano Fresenius Kabi é fornecido como uma solução viscosa, límpida e incolor em frascos para injetáveis de vidro incolor (tipo I) de 10 ml. Bussulfano Fresenius Kabi 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 bussulfano:

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

Cálculo da quantidade de Bussulfano Fresenius Kabi a ser diluído e de diluente

Bussulfano Fresenius Kabi 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 do concentrado garantindo que a concentração final de Bussulfano Fresenius Kabi permaneça em aproximadamente 0,5 mg/ml.

A quantidade de Bussulfano Fresenius Kabi e de diluente a ser administrada deverá ser calculada do seguinte modo:

Para um doente com Y kg de peso corporal:

- Quantidade de Bussulfano Fresenius Kabi:

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

6 (mg/ml)

Y: peso corporal do doente em kg

D: dose de bussulfano (ver RCM secção 4.2)

- Quantidade de diluente:

$$(A \text{ ml de Bussulfano Fresenius Kabi}) \times (10) = B \text{ ml de diluente}$$

Para preparar a solução final para perfusão, juntar (A) ml de Bussulfano Fresenius Kabi 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

Bussulfano Fresenius Kabi 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 Bussulfano Fresenius Kabi 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. Bussulfano Fresenius Kabi tem de ser sempre adicionado ao diluente e não o diluente ao concentrado. Bussulfano Fresenius Kabi 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.

Bussulfano Fresenius Kabi 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 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 bussulfano não foi testada e não é recomendada.

A dose total de bussulfano 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 bussulfano e depois lavado com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose (5%).

Bussulfano não deve ser perfundido simultaneamente com outras soluções intravenosas.

Devido à incompatibilidade, não podem ser utilizados componentes de perfusão que contenham policarbonato com o bussulfano.

Apenas para utilização 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 25°C ± 2°C ou 12 horas após diluição, quando conservado a 2°C-8°C, seguido de 3 horas de conservação a 25°C ± 2°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 normalmente não deverão ser superiores às condições acima mencionadas quando a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Não congelar a solução diluída.

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.