

# TEXTO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Busilvex<sup>®</sup>**

Bussulfano

## FORMA FARMACÊUTICA

BUSILVEX<sup>®</sup> 6 mg/mL concentrado para solução para perfusão é fornecido em frascos-ampolas para injetáveis incolores, contendo cada um 60 mg de Bussulfano. Quando diluído Busilvex é uma solução límpida e incolor.

## APRESENTAÇÃO

Caixa com 8 frascos-ampolas, com 10 mL de solução cada frasco-ampola.

## COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da solução contém:

Bussulfano..... 6 mg

Macrogol 400..... 0,6667 mL

Dimetilacetamida..... 0,3333 mL

**Após diluição: Um mL de solução contém 0,5 mg de Bussulfano.**

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## VIA INFUSÃO INTRAVENOSA

## CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O Busilvex<sup>®</sup>, seguido de ciclofosfamida (BuCy2), é destinado 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 Busilvex<sup>®</sup>, seguido de ciclofosfamida (BuCy4) ou melfalano (BuMel), é destinado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas em doentes pediátricos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todos os resultados dos ensaios clínicos de BUSILVEX<sup>®</sup> realizados em adultos e crianças demonstram a segurança e eficácia do medicamento. Os parâmetros farmacológicos dos estudos OMC-BUS-3, OMC-BUS-4 e F60002 IN 101 G0 encontram-se descritos a seguir.

No estudo OMC-BUS-3 foram utilizados 42 pacientes com a faixa etária entre 18 a 60 anos de idade e no estudo OMC-BUS-4 foram utilizados 62 pacientes com a faixa etária entre 20 a 63 anos de idade. No estudo F60002 IN 101 G0 foram utilizados 55 pacientes com a faixa etária entre 7 a 15 anos de idade (autólogo) e entre 3 a 17 anos de idade (alogênico).

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

**Grupo farmacoterapêutico: Sulfonatos de alquilo, código ATC: L01AB01.**

BUSILVEX<sup>®</sup> (bussulfano) é um agente citotóxico potente e um agente alquilante bifuncional. Em meio aquoso, a liberação dos grupos metanosulfonatos produzem íons de carbono que podem alquilar o DNA, o que é um importante mecanismo biológico para o seu efeito citotóxico.

#### Ensaios clínicos em adultos:

A documentação sobre a segurança e a eficácia do Busilvex em combinação com a ciclofosfamida no regime BuCy2, antes do TCPH convencional alogênico 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, em doentes com doenças 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 mielóide crônica em fase crônica ou avançada; doença de Hodgkin refratária primária ou recidiva resistente ou linfoma não-Hodgkin, e doença mielodisplástica.

Os doentes receberam doses de 0,8 mg/kg de Busilvex, 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. 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<sup>®</sup> de 16/16. Não houve doentes em que o tratamento foi descontinuado devido a reações adversas relacionadas com o Busilvex<sup>®</sup>.

Todos os doentes apresentaram uma profunda mielosupressão. O tempo para a contagem de neutrófilos absoluta (CNA) superior a  $0,5 \times 10^6/L$  foi de 21 dias em 13 dias (variação 9-29 dias) nos doentes alogênicos (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 mortalidade não-

recidiva ao dia + 100 pós-transplante foi de 13% (8/61) e de 10% (6/61) nos doentes alotransplantados, respectivamente. Durante o mesmo período não se registraram mortes nos receptores autólogos.

#### Ensaio clínico em doentes pediátricos:

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

Os doentes receberam a dosagem mencionada na seção Posologia e modo de administração.

Todos os doentes apresentaram uma profunda mielosupressão. O tempo para a contagem de neutrófilos absoluta (CNA) superior a  $0,5 \times 10^6/L$  foi de 21 dias (variação 12-47 dias) nos doentes alogênicos, e 11 dias (variação 10-15 dias) nos doentes autólogos. Todas as crianças avaliadas foram transplantadas. Não houve rejeição primária e nem secundária ao transplante; 93% dos doentes alogênicos 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.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

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

#### Farmacocinética em adultos:

##### **Absorção**

A farmacocinética do Busilvex® concentrado para solução para perfusão 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, respectivamente. 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<sup>-1</sup>. As concentrações de bussulfano no líquido cerebrospinal são comparáveis às do plasma, embora estas concentrações de bussulfano 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%.

##### **Metabolismo**

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. Não há comprovação de que algum dos metabólitos contribua significativamente para a eficácia ou para a sua toxicidade.

### **Eliminação**

A depuração total no plasma variou entre 2,25 – 2,74 mL/min/kg. A meia-vida 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 inalterada. A ligação irreversível às proteínas plasmáticas pode explicar a sua incompleta recuperação. Não está excluída a contribuição de metabólitos de longa duração. A eliminação fecal é insignificante.

### **Linearidade farmacocinética**

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

### **Relações farmacodinâmicas / farmacocinéticas**

A literatura sobre bussulfano, sugere uma janela terapêutica entre 900 e 1500 µMol.minuto para a AUC (área sob a curva). Durante os ensaios clínicos com o Busilvex® concentrado para solução para perfusão, 90% das AUCs dos doentes permaneceram inferiores ao limite superior de AUC (1500 µMol.minuto) e pelo menos 80% ficaram dentro da janela terapêutica alvo (900-1500 µMol.minuto).

### **Populações especiais**

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

### **Farmacocinética em doentes pediátricos:**

Foi estabelecida uma variação contínua da depuração oscilando de 2,49 a 3,92 mL/minuto/kg em crianças de > 6 meses até aos 17 anos de idade. A meia-vida oscilou entre 2,26 e 2,52 horas. A dosagem posológica recomendada permite alcançar uma AUC semelhante, seja qual for a idade da criança, sendo o intervalo alvo de AUCs o utilizado nos adultos. A variabilidade inter e intra-doentes, à exposição plasmática foi menor que 20% e menor que 10%, respectivamente.

### **Relações farmacodinâmicas / farmacocinéticas**

O sucesso do enxerto, alcançado em todos os doentes durante os ensaios de fase II, sugere a adequabilidade das AUCs alvo. A ocorrência de DHVO (doença hepática veno-oclusiva) não foi relacionada com a superexposição. A relação farmacodinâmica / farmacocinética foi observada entre estomatites e AUCs de doentes autólogos e entre o aumento de bilirrubina e AUCs em análises combinadas de doentes autólogos e alogênicos.

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Gravidez;

#### **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

**BUSILVEX® (bussulfano) é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

As consequências do tratamento com Busilvex®, na dose e esquema posológico recomendado, causam mielosupressão profunda, atingindo todos os doentes. Pode ocorrer granulocitopenia, trombocitopenia e anemias graves, ou quaisquer combinações entre estas. As contagens de células sanguíneas totais de rotina, incluindo as contagens diferenciadas dos glóbulos brancos e plaquetas devem ser monitorizadas durante o tratamento e até a recuperação.

Convulsões foram relatadas com o tratamento de doses elevadas de bussulfano. Especial cuidado deve ser considerado ao administrar a dose recomendada de Busilvex a pacientes contendo histórico de convulsões. Os pacientes devem receber profilaxia anticonvulsivante. Em estudos clínicos com pacientes adultos e pediátricos foram coletados dados da administração de Busilvex concomitante a benzodiazepínicos ou fenitoína em profilaxia de crises convulsivas. O efeito desses agentes anticonvulsivantes sobre a farmacocinética do bussulfano foi investigado em estudos de fase II. (Ver seção “Interações medicamentosas”).

#### **ESTE MEDICAMENTO DEVE SER USADO EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAVENOSA.**

O uso profilático ou empírico de antinfeciosos (bacterianos, fúngicos ou virais) deve ser levado em conta na prevenção e tratamento de infecções durante o período neutropênico. A administração de plaquetas e de glóbulos, assim como o uso de fatores de crescimento tais como G-CSF, podem ser utilizados, se indicados pelo médico.

Em adultos, ocorreram valores de contagem absoluta de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$ , em média 4 dias após o transplante, em 100% dos doentes e a recuperação ocorreu em média nos 10º e 13º dias seguintes ao transplante autólogo e alogênico, respectivamente (período neutropênico médio de 6 e 9 dias respectivamente). Registrou-se trombocitopenia ( $< 25 \times 10^9/L$  ou requerendo

transfusão de plaquetas), numa média de 5-6 dias, em 98% dos doentes. Ocorreu anemia (hemoglobina < 8,0 g/dL) em 69% dos doentes.

Em doentes pediátricos, ocorreram valores de contagem absoluta de neutrófilos <  $0,5 \times 10^9/L$ , em média 3 dias após o transplante, em 100% dos doentes e a recuperação ocorreu em média nos 5º e 18,5º dias seguintes ao transplante autólogo e alogênico, respectivamente. 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.

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

O Busilvex® tal como bussulfano, não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Como já descrito o bussulfano é principalmente metabolizado pelo fígado, e assim deverá ter-se precaução quando o Busilvex® for usado em doentes com história de insuficiência 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 detecção precoce de hepatotoxicidade.

A doença hepática veno-oclusiva 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 (vide reações adversas).

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 (vide interações medicamentosas).

Tal como documentado nos estudos clínicos, nenhum doente tratado evidenciou tamponamento cardíaco, nem qualquer outro tipo de toxicidade cardíaca específica, relacionada com o Busilvex®, contudo a função cardíaca deverá ser monitorizada regularmente em doentes a receber o Busilvex®.

Nos estudos com Busilvex®, foi referida a ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória grave, com consequente parada respiratória, associada com fibrose pulmonar intersticial, em um 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 levar-se em consideração este parâmetro pulmonar em doentes com história anterior de radiação pulmonar ou mediastínica.

Durante o tratamento com Busilvex® a função renal deverá ser periodicamente monitorizada. Registraram-se episódios convulsivos em tratamentos com doses elevadas de bussulfano. Deve-se ter cuidado quando se administra a dose recomendada de Busilvex® a doentes com antecedentes de convulsões. Os doentes deverão fazer profilaxia anticonvulsivante adequada. Todos os dados com Busilvex® foram obtidos com fenitoína. Em adultos, não existem dados disponíveis sobre o uso de outros agentes anticonvulsivantes, tais como os benzodiazepínicos.

Desconhece-se, portanto, qual o efeito de agentes anticonvulsivantes (além da fenitoína) sobre a farmacocinética do bussulfano (vide Posologia e interações medicamentosas).

Em doentes pediátricos os dados com Busilvex® foram obtidos utilizando benzodiazepínicos e fenitoína.

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 Câncer (IARC) como carcinógeno humano. A Organização Mundial da Saúde concluiu que existe uma relação causal entre a exposição ao bussulfano e o câncer. Doentes leucêmicos tratados com bussulfano desenvolveram anomalias citológicas muito diferentes, e alguns desenvolveram carcinomas.

Fertilidade: o bussulfano pode danificar 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 criopreservação de esperma antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível, durante o tratamento com Busilvex®. Em doentes pré-menopáusicas ocorrem usualmente supressão ovariana e amenorréia com sintomas menopáusicos. Nas meninas pré-adolescentes, o tratamento com bussulfano impede o início da puberdade, devido a insuficiência ovariana. Em doentes do sexo masculino foram referidas impotência, esterilidade, azoospermia e atrofia testicular. O solvente dimetilacetamida (DMA) também pode danificar a fertilidade. O DMA diminui a fertilidade em fêmeas e machos roedores.

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

**BUSILVEX® (bussulfano) é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas está contra-indicado na mulher grávida; portanto o Busilvex® está contra-indicado durante a gravidez. O bussulfano causou mortalidade embriofetal e malformações, em estudos pré-clínicos (vide dados de segurança pré-clínica).

Não existem estudos adequados e bem controlados, tanto em relação ao bussulfano, como em relação ao solvente DMA, em mulheres grávidas. Foram referidos alguns casos de anomalias congênitas com doses orais baixas de bussulfano, não necessariamente atribuíveis ao fármaco, e a exposição no terceiro trimestre pode estar associada à alteração do crescimento intra-uterino.

Mulheres em idade fértil, deverão usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até 6 (seis) meses após o mesmo.

### Lactação

Não se tem conhecimento se o bussulfano e DMA são excretados no leite humano. Devido ao potencial de tumorigenicidade mostrados para bussulfano em estudos com humanos e animais, o aleitamento materno deve ser descontinuado no início do tratamento.

## Fertilidade

Bussulfano e DMA podem afetar a fertilidade em homens ou mulheres. Portanto, os homens tratados com Busilvex® são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo; e aconselharem-se sobre a criopreservação de espermatozoides antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível, durante o tratamento com Busilvex® (vide Advertências)

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a interação medicamentosa entre o bussulfano solução injetável e o itraconazol. 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. Os doentes deverão ser monitorizados relativamente aos sintomas de toxicidade provocada pelo bussulfano, sempre que com ele seja usado o itraconazol, como profilaxia antifúngica.

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

Em adultos, relativamente ao regime BuCy2 (**bussulfano/ciclofosfamida**) está 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 Hepática Veno-Oclusiva (DHVO) e de outras formas de toxicidade relacionadas com o regime, em doentes em que o tempo de espera entre a última dose de bussulfano e a primeira dose de ciclofosfamida foi > 24 horas.

Em doentes pediátricos, para o regime BuMel (**bussulfano/melfalano**) 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, e por isso pode reduzir a depuração do bussulfano, quando usado em combinação. (vide seção Advertências- Precauções)

Procedeu-se à administração de fenitoína ou benzodiazepínicos, para profilaxia das convulsões, em todos os doentes dos ensaios clínicos conduzidos com o bussulfano solução injetável. Foi relatado que a administração sistêmica concomitante de fenitoína, a doentes a receber doses elevadas de bussulfano, aumentou a depuração do bussulfano, devido à indução da glutatona-S-transferase. Contudo, este fato não foi evidenciado nos dados IV (solução injetável) (vide seção Precauções).

Não foram referidas interações quando os benzodiazepínicos, tais como o diazepam, clonazepam ou lorazepam, foram utilizados para impedir as convulsões provocadas por doses elevadas de bussulfano.

Não se observou qualquer interação quando o bussulfano foi utilizado em combinação com o fluconazol (agente antifúngico) ou com antieméticos antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, tais



como o ondansetrona ou o granisetrona (agonistas seletivos) (vide seção Advertências-Precauções).

Fenitoína ou benzodiazepínicos foram administrados para profilaxia de crises convulsivas em pacientes participantes dos ensaios clínicos com bussulfano intravenoso. A administração sistêmica concomitante de fenitoína em pacientes recebendo doses elevadas de bussulfano oral tem sido relacionada ao aumento da depuração deste, devido a indução da glutathione-S-transferase. Considerando que nenhuma interação foi relatada com os benzodiazepínicos como clonazepam, diazepam ou lorazepam, estes têm sido usados para prevenir a convulsão quando da administração de doses elevadas de bussulfano.

Não há evidência de um efeito de indução de fenitoína nos dados relacionados ao Busilvex. Um estudo clínico fase II foi realizado para avaliar a influência do tratamento profilático da convulsão sobre a farmacocinética do bussulfano intravenoso. Neste estudo, 24 pacientes adultos receberam benzodiazepínicos como anticonvulsivantes e os dados farmacocinéticos destes pacientes foram comparados com aqueles coletados em pacientes tratados com fenitoína. A análise dos dados através de um método de farmacocinética da população indicou não haver diferenças na depuração do bussulfano intravenoso na terapia com benzodiazepínicos e fenitoína, portanto exposições plasmáticas semelhantes de bussulfano foram alcançados independentemente do tipo de profilaxia das crises convulsivas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

BUSILVEX® (bussulfano) deve ser conservado sob refrigeração (2° a 8°C).

Não congelar a solução diluída. Quando diluído, Busilvex é uma solução límpida e incolor.

Este produto tem validade de 30 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

BUSILVEX® (bussulfano) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, após a diluição apropriada.

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

Vide modo de usar e manuseio após o uso.

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

“Em estudos clínicos com pacientes adultos e pediátricos foi administrado fenitoína ou benzodiazepínicos como tratamento profilático da convulsão”. (Ver seção “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”)

#### Posologia em adultos:

A dose recomendada e o esquema de administração é o descrito a seguir:

- 0,8 mg/kg de peso corporal de bussulfano, numa perfusão de 2 horas, de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos, num total de 16 doses;
- seguido de ciclofosfamida a 60 mg/kg/dia mais de 2 dias iniciada pelo menos 24 horas após a 16ª dose de Busilvex® (vide interações medicamentosas).

#### Posologia em recém-nascidos, crianças e adolescentes (0 aos 17 anos):

A dose recomendada de Busilvex® é a seguinte:

<u>Peso corporal (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) ciclofosfamida (BuCy4) ou;
- por uma administração de 140 mg/m<sup>2</sup> de melfalano (BuMel), iniciada pelo menos 24 horas após a 16ª dose de Busilvex® (vide interações medicamentosas).

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).

#### Administração

Busilvex® deve ser diluído antes da administração (vide modo de usar). Deverá obter-se uma concentração final de aproximadamente 0,5 mg/mL de bussulfano. Busilvex® deve ser administrado por perfusão intravenosa através de cateter venoso central. 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®.

Nos adultos, todos os doentes em estudo, receberam fenitoína. Não existe experiência com outros agentes anticonvulsivantes, tais como os benzodiazepínicos (vide advertências e interações medicamentosas). As crianças doentes em estudo receberam tanto fenitoína como benzodiazepínicos.

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.

## **USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### *Pacientes obesos 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) =  $50 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152)$ ;

PCI na mulher (kg) =  $45 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152)$ .

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

PCIA = PCI +  $0,25 \times (\text{peso corporal real} - \text{PCI})$ .

### *Em doentes pediátricos*

Busilvex® não é recomendado para crianças obesas e adolescentes com índice de massa corporal peso (Kg)/Altura ( $\text{m}^2$ ) > 30 Kg/ $\text{m}^2$  até estarem disponíveis dados adicionais.

### *Insuficiência renal e hepática.*

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal, contudo, visto que o bussulfano é moderadamente excretado pela urina, não se recomenda alteração da posologia nestes pacientes (vide reações adversas e propriedades farmacocinéticas).

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática. Recomenda-se precaução, particularmente nos pacientes, com insuficiência hepática grave (vide advertências e precauções).

### 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 do Busilvex em doentes com mais de 60 anos está disponível apenas informação limitada. Deve-se usar a mesma dose (ver seção propriedades farmacocinéticas) para idosos e para adultos (< 50 anos de idade).

## **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS**

O bussulfano é mutagênico e clastogênico. O bussulfano foi mutagênico na *Salmonella typhimurium*, na *Drosophila melanogaster* e barley. O bussulfano induziu aberrações cromossômicas *in vitro* (células humanas e de roedores) e *in vivo* (humanos e roedores). Observaram-se várias aberrações cromossômicas 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 (Agência Internacional para Pesquisas do Câncer) como carcinógeno humano. A Organização Mundial da Saúde (WHO) concluiu que existe uma relação causal entre a exposição ao bussulfano e ao câncer. Os dados disponíveis em animais apóiam o potencial carcinogênico do bussulfano. A administração intravenosa de bussulfano, a ratos, aumentou significativamente a incidência de tumores de ovários e tímicos.

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

Doses repetidas do solvente 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 significativas anomalias do desenvolvimento. As malformações incluíram graves anomalias cardíacas e/ou dos vasos de grande calibre: arteriose do tronco comum e sem arteriose dos canais arteriais, coartação 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, interrompeu 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.

#### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Conservar o medicamento sob refrigeração (2º a 8ºC).

Não congelar a solução diluída.

Os procedimentos para o correto manuseio e eliminação dos fármacos anticancerígenos devem ser levados em consideração.

Todos os procedimentos requerem uma estrita adesão a técnicas assépticas, usando de preferência uma cobertura de segurança de fluxo laminar vertical.

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

- Recomenda-se o uso de luvas e de vestuário protetor.
- Se o Busilvex ou a solução de Busilvex diluída entrar em contato com a pele ou mucosa, lavar cuidadosa e imediatamente com água abundante.

Qualquer contato com a pele ou mucosa deve ser rigorosamente evitado. Qualquer superfície exposta deve ser completamente limpa e as mãos e face lavadas.

Cálculo da quantidade de Busilvex® a ser diluída e de diluente a ser usado:

O Busilvex® deve ser diluído, antes de usar, com solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção ou solução de glicose para injeção a 5%. A quantidade de diluente deve ser 10 vezes o volume de Busilvex®, assegurando que a concentração final de bussulfano permaneça aproximadamente 0,5 mg/mL. Por exemplo:

A quantidade de Busilvex® e de diluente a ser administrada deverá ser calculada da seguinte maneira:

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 posologia e modo de administração)

- **Quantidade de diluente:**

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

Para preparar a solução final para perfusão, juntar (A) mL de Busilvex® a (B) mL de diluente (solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL) (0,9%) para injeção ou solução de glicose a 5% para injeção).

Preparação da solução para perfusão:

Busilvex® deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnicas de transferência asséptica. Usando uma seringa sem policarbonato equipada com uma agulha, deve-se:

- Remover do frasco-ampola para injetáveis, o volume calculado de Busilvex®;
- Verter o conteúdo da seringa num saco para administração intravenosa (ou seringa) que já contém a quantidade calculada do diluente selecionado. Adicionar sempre Busilvex® ao diluente e não o diluente ao Busilvex®.

Coloque Busilvex em um saco para administração intravenosa, que contenha apenas solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção ou solução de glicose para injeção. Misturar

cuidadosamente invertendo várias vezes. Após diluição, 1 mL da solução para perfusão contém 0,5 mg de bussulfano. O Busilvex® diluído é uma solução límpida e incolor.

#### Instruções de utilização:

Antes e após cada perfusão, deve fazer-se a lavagem do cateter com aproximadamente 5 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose (5%). Não deve ser forçada a passagem de produto residual para o sistema de administração visto que a perfusão de Busilvex® não foi testada e não é recomendada. A dose total de Busilvex® prescrita deve ser administrada durante 2 horas. 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 de diluição de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução de diluição de glicose (5%).

O Busilvex não deve ser perfundido concomitantemente com outra solução intravenosa.

Não usar seringas de policarbonato com o Busilvex®.

Apenas para dose única. Só deverá ser utilizada uma solução límpida sem quaisquer partículas. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para produtos citotóxicos.

### **PRECAUÇÕES NO PREPARO**

#### **Prazo de validade**

Frascos ampolas para injetáveis: 30 meses

#### **Solução diluída:**

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

- 8 horas (tempo de perfusão incluído) após diluição, quando conservado a  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ;
- 12 horas após diluição, quando conservado a  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , seguido de 3 horas de conservação a  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (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, em condições acima referidas, se a diluição tiver sido realizada em condições de assepsia controladas e validadas.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**ATENÇÃO:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova via de administração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e

**segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.**

#### **Efeitos indesejáveis em adultos:**

As informações sobre os efeitos adversos provêm de dois estudos clínicos (n=103), realizados com o medicamento Busilvex®. As toxicidades graves envolvendo os sistemas respiratórios, 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 alogênicos.

#### **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 médio para a neutropenia foi de 4 dias, tanto para doentes autólogos como para doentes alogênicos. A duração média 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 retirados do estudo OMC-BUS-4 (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.

#### **Infecções e infestações:**

Em 39% dos doentes (40/103) houve 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%.

#### **Afecções hepatobiliares:**

15% das RAG envolveram toxicidade hepática. A DHVO é uma reconhecida e potencial complicação do tratamento condicionante após o transplante. Seis de 103 doentes (6%) experimentaram DHVO. A DHVO 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 DHVO 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 parada respiratória associada a fibrose pulmonar intersticial.

Além disso, a revisão bibliográfica refere alterações da córnea e do cristalino do olho, com a administração oral de bussulfano.

### **Efeitos indesejáveis em recém-nascidos, crianças e adolescentes:**

A informação de eventos adversos deriva do ensaio clínico em pediatria (n=55). Toxicidade grave envolvendo os sistemas hepático e respiratório foram consideradas como consequências esperadas 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 retirados em doentes alogênicos (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.

### **Infecções 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.

### **Afecções hepatobiliares:**

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

A DHVO foi relatada em 15% (4/27) e 7% (2/28) dos transplantes autólogo e alogênico, respectivamente.

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

As reações adversas em adultos e em doentes pediátricos, relatadas como mais do que casos isolados, por classe de órgãos e por frequência, são listadas no quadro abaixo. Dentro de cada agrupamento de frequência, os eventos adversos são apresentados por ordem de gravidade decrescente. As frequências são definidas do seguinte modo: **reação muito comum (>1/10)**; **reação comum (>1/100 e <1/10)**; **reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)**.

Classe de Órgãos	Reação muito comum (> 1/10) (> 10%)	Reação comum (>1/100 e < 1/10) (> 1% e < 10%)	Reação incomum (>1/1.000 e < 1/100) (> 0,1% e < 1%)	Desconhecida
Infecções e Infestações	Rinite Faringite			
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Neutropenia febril			



	Anemia Pancitopenia			
Doenças do sistema imune	Reação Alérgica			
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia Hiperglicemia Hipocalcemia Hipocalemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade Depressão Insônia	Confusão	Delírio Nervosismo Alucinações Agitação	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Tonturas		Convulsão Encefalopatia Hemorragia cerebral	
Cardiopatias	Taquicardia	Arritmia Fibrilação Aturicular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericardite	Extrasístoles ventriculares Bradicardia	
Doenças vasculares	Hipertensão Hipotensão Trombose Vasodilatação		Trombose da artéria femoral Síndrome do derrame capilar	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispnéia Epistaxe Tosse Soluços	Hiperventilação Parada respiratória Hemorragias alveolares Asma Atelectasia Derrame pleural	Hipóxia	Doença intersticial pulmonar
Doenças gastrointestinais	Estomatite Diarréia Dor abdominal Náusea Vômitos Dispepsia Ascite Constipação Desconforto do ânus	Hematemese Ileus Esofagite	Hemorragia gastrointestinal	
Afecções hepatobiliares	Hepatomegalia Icterícia			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema Prurido Alopecia	Descamação da pele Eritema Afecções de pigmentação		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Dor nas costas Artralgia			
Doenças renais e	Disúria	Hematúria		

urinárias	Oligúria	Insuficiência renal moderada		
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 de Respiração anormal Aumento dos níveis da creatinina	Nitrogênio ureico aumentado Diminuição da fração de ejeção		

## 10. SUPERDOSE

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 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 superdosagem de bussulfano. O estado hematológico deverá ser estritamente monitorizado nestes casos e, devem ser instituídas fortes medidas de suporte, de acordo com a indicação médica.

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

**DIZERES LEGAIS**

Reg. M.S. nº 1.0162.0250.001-4

Farmacêutica Responsável.: Juliana Weilemann Amorim

CRF-RJ: 11.968

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA****USO RESTRITO A HOSPITAIS****Fabricado por:****PATHEON MANUFACTURING SERVICES LLC**

5900 Martin Luther King JR. – HWY, Greenville, NC27834, USA

**Embalado por:**

LABORATOIRES PIERRE-FABRE MÉDICAMENT PRODUCTION

Site Aquitaine Pharm International

Avenue du Béarn-Idron, F-64320 França

**Sob licença da empresa Otsuka****Importado e distribuído por:**

Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda.

Rodovia BR 040, s/nº, Km 37

Areal - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.051.491/0001-59

SAC: 0800 021 8150



Pierre Fabre

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/04/2015.**

