



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-31097138-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-31097138-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BUSULFAN VARIFARMA / BUSULFAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, BUSULFAN 60 mg/10 ml; aprobado por Certificado N° 53.214.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BUSULFAN VARIFARMA / BUSULFAN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, BUSULFAN 60 mg/10 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-36459056-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-36459089-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.214, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.


EX-2024-31097138-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.18 18:00:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.18 18:00:04 -03:00

	<p>BUSULFAN VARIFARMA BUSULFAN 60 mg/10ml Solución inyectable</p>
<p align="center">PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE</p>	

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BUSULFAN VARIFARMA

Busulfán

SOLUCION INYECTABLE

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

-Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo nuevamente.

-Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

-Este medicamento se le ha recetado a usted. No lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales a los suyos.

-Si tiene efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Vea la sección 4.

Qué es lo que contiene este prospecto:

1. Qué es BUSULFAN VARIFARMA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar BUSULFAN VARIFARMA
3. Cómo tomar BUSULFAN VARIFARMA
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar BUSULFAN VARIFARMA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BUSULFAN VARIFARMA y para qué se utiliza

BUSULFAN VARIFARMA contiene el principio activo busulfán, que pertenece al grupo de medicamentos llamados agentes alquilantes. Busulfán destruye la médula ósea original antes del trasplante.

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

En adultos BUSULFAN VARIFARMA se utiliza en combinación con ciclofosfamida o fludarabina.

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

2. Qué necesita saber antes de tomar BUSULFAN VARIFARMA

No tome BUSULFAN VARIFARMA:

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

Advertencias y precauciones

BUSULFAN VARIFARMA es un medicamento citotóxico potente que causa un descenso importante de células sanguíneas.

A la dosis recomendada, este es el efecto deseado. Por esta razón, se deberá realizar un estricto control.

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

Debe informar a su médico:

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

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

Uso de BUSULFAN VARIFARMA con otros medicamentos

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

Debe tener especial precaución si está usando itraconazol y metronidazol (utilizado en el tratamiento de determinados tipos de infecciones) o cetobemidona (utilizado en el tratamiento del dolor) o deferasirox (un medicamento usado para eliminar el exceso de hierro del organismo), ya que puede aumentar la aparición de efectos adversos.

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con BUSULFAN VARIFARMA.

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

Es posible que no pueda conseguir un embarazo (infertilidad) después del tratamiento con busulfán. Si quisiera tener hijos, debe consultar con su médico antes del tratamiento. BUSULFAN VARIFARMA puede producir síntomas de menopausia y en niñas preadolescentes puede impedir la aparición de la pubertad.

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

3. Cómo tomar BUSULFAN VARIFARMA

Dosis y administración:

La dosis de BUSULFAN VARIFARMA se calculará en función de su peso corporal.

En adultos:

BUSULFAN VARIFARMA en combinación con ciclofosfamida:

- La dosis recomendada de busulfán es de 0,8 mg/kg
- Cada perfusión durará 2 horas
- BUSULFAN VARIFARMA será administrado cada 6 horas durante 4 días consecutivos antes del trasplante.

BUSULFAN VARIFARMA en combinación con fludarabina:

- La dosis recomendada de BUSULFAN VARIFARMA es de 3,2 mg/kg
- Cada perfusión durará 3 horas
- BUSULFAN VARIFARMA será administrado una vez al día durante 2 o 3 días consecutivos antes del trasplante.

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

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Medicamentos previos a la administración de BUSULFAN VARIFARMA:

Antes de recibir BUSULFAN VARIFARMA, usted será tratado con:

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

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

Otros efectos adversos pueden incluir:

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

- Sangre: disminución del número de células de la sangre circulantes (rojas y blancas), y plaquetas.
- Infecciones.
- Sistema nervioso: insomnio, ansiedad, vértigos y depresión.

- Nutrición: pérdida de apetito, disminución de los niveles de magnesio, calcio, potasio, fosfato y albúmina en la sangre, y aumento de los niveles de azúcar en sangre.
- Cardíacos: aumento del ritmo cardíaco, aumento o disminución de la presión sanguínea, vasodilatación (aumento del calibre de los vasos sanguíneos), formación de coágulos de sangre.
- Respiratorios: dificultad al respirar, secreción nasal (rinitis), dolor de garganta, tos, hipo, hemorragias nasales, sonidos anormales al respirar.
- Gastrointestinales: náuseas, inflamación de la mucosa de la boca, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, quemazón a nivel del pecho, molestias anales, líquido en el abdomen.



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Hepáticos: aumento del tamaño del hígado, ictericia, obstrucción de una vena del hígado. Piel: erupción, picazón, pérdida de cabello.
- Musculares y de los huesos: dolor de espalda, dolor muscular y mandibular.
- Renales: aumento de la eliminación de la creatinina, molestias al orinar y disminución de la producción de orina y sangre en orina.
- Generales: fiebre, dolor de cabeza, debilidad, escalofríos, dolor, reacciones alérgicas, edema, dolor general o inflamación en la zona de inyección, dolor en el pecho, inflamación de la mucosa.
- Exploraciones complementarias: nivel elevado de enzimas hepáticas y aumento de peso.

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

- Sistema nervioso: confusión, trastornos del sistema nervioso.
- Nutrición: niveles bajos de sodio en sangre.
- Cardíacos: cambio y anomalías en el ritmo cardíaco, retención de líquidos o inflamación alrededor del corazón, disminución de la fracción de expulsión.
- Respiratorios: aumento del ritmo respiratorio, insuficiencia respiratoria, hemorragia alveolar, asma, colapso de pequeñas zonas del pulmón, líquido alrededor del pulmón.
- Gastrointestinales: inflamación de la mucosa del esófago, parálisis del intestino, vómitos de sangre.
- Piel: trastornos en el color de la piel, enrojecimiento de la piel, descamación de la piel.
- Renales: aumento de la cantidad de componentes nitrogenados en el fluido sanguíneo, insuficiencia renal moderada, trastorno renal.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sistema nervioso: delirio, nerviosismo, alucinaciones, agitación, funcionamiento anormal del cerebro, hemorragia cerebral y convulsiones.
- Cardíacos: coágulos en la arteria femoral, latidos adicionales del corazón, disminución del ritmo cardíaco, goteo difuso del fluido de los capilares (vasos sanguíneos pequeños).
- Respiratorios: disminución del oxígeno en sangre.
- Gastrointestinales: sangrado del estómago y/o del intestino.

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

- Disfunción de las glándulas sexuales.
- Alteraciones oculares incluyendo la opacificación de la lente ocular (catarata) y visión borrosa (adelgazamiento corneal).



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

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

Informe de efectos adversos

Si tiene alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye también cualquier efecto adverso que no figure en este prospecto. Usted también puede reportar efectos adversos directamente. Con este reporte usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

Válido para Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801- 7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362- 6063 int 6217


5. Cómo almacenar BUSULFAN VARIFARMA

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Vial cerrado: Conservar en heladera (2°C-8°C).

Solución diluida: Se ha confirmado que la estabilidad química y física durante el uso después de la dilución con una solución inyectable de glucosa al 5% o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) es de 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) si se conserva a 25°C ± 2°C o de 12 horas tras la dilución

	BUSULFAN VARIFARMA BUSULFAN 60 mg/10ml Solución inyectable
PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	

si la solución se conserva entre 2°C y 8°C más 3 horas adicionales a 25°C ± 2°C (incluyendo el tiempo de perfusión).

No congelar

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

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene BUSULFAN VARIFARMA

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene: Busulfan como sustancia activa. Excipientes: N, N-dimetilacetamida, Polietilenglicol.

7. Presentación

Envase conteniendo 8 frascos ampolla.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 53.214

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina
Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica

Ultima revisión: Marzo 2024

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 25.03.2024 11:38:06

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 25.03.2024 11:39:04



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-31097138- VARIFARMA - inf pacientes - Certificado N53.214

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.10 22:06:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.10 22:06:30 -03:00



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

BUSULFAN VARIFARMA

Busulfán

SOLUCION INYECTABLE

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:

Busulfán60 mg

N, N-dimetilacetamida..... (DMA) 33%

Polietilenglicol csp.....10 ml

Solución Inyectable 6 mg/ml

Precaución: Diluir antes de su aplicación

ADVERTENCIA:

BUSULFAN VARIFARMA inyectable es una potente droga citotóxica que causa mielosupresión profunda a la dosis recomendada. Se debe suministrar bajo la supervisión de un profesional calificado con experiencia en trasplante alogénico hematopoyético de células progenitoras en el uso de drogas de quimioterapia y en el trato de pacientes con pancitopenia severa. El control apropiado de la terapia y las complicaciones es solo posible cuando el diagnóstico adecuado y los medios para el tratamiento están a disposición. Ver Advertencias y Precauciones.

DESCRIPCIÓN

Busulfán es un agente alquilante conocido químicamente como 1,4-butanediol, dimetansulfónico. BUSULFAN VARIFARMA inyectable está pensado para ser administrado en forma endovenosa. Se presenta como solución límpida, incolora y estéril en frascos ampolla de 10 ml y de un solo uso.

Cada frasco ampolla de BUSULFAN VARIFARMA contiene 60 mg (6 mg/ml) de busulfán, el ingrediente activo, un polvo cristalino con una fórmula molecular de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OSO}_2\text{CH}_3$ y



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

un peso molecular de 246 g/mol. Busulfán se disuelve en N-N-dimetilacetamida (DMA) 33% y polietilenglicol.

La solubilidad en agua de busulfán es 0.1 g/l y el pH de busulfán diluido aproximadamente 0,5 mg/ml en solución 0,9% de cloruro de sodio para inyección o solución de dextrosa al 5% para inyección, según se recomienda para perfusión, refleja el pH del diluyente utilizado y varía de 3,4 a 3,9.

BUSULFAN VARIFARMA se debe diluir con cloruro de Sodio 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, antes de una perfusión endovenosa.

INDICACIONES:

BUSULFAN VARIFARMA seguido de ciclofosfamida está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la mejor opción disponible. BUSULFAN VARIFARMA seguido de fludarabina está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos candidatos para un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. BUSULFAN VARIFARMA seguido de ciclofosfamida o melfalán está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes pediátricos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Agentes alquilantes, Alquil sulfonatos, Código ATC: L01AB01.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Busulfán es un potente agente citotóxico y un agente alquilante bifuncional. En medio acuoso, la liberación de grupos metanosulfonato produce iones carbono que pueden alquilar el ADN; se piensa que este es un importante mecanismo biológico para su efecto citotóxico.

Eficacia clínica y seguridad

Busulfán en combinación con ciclofosfamida



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

En adultos

Los datos de seguridad y eficacia de busulfán en combinación con ciclofosfamida, como tratamiento previo al TCPH autólogo o alogénico convencional, provienen de dos estudios clínicos: OMC-BUS-4 y OMC-BUS-3. Se realizaron dos ensayos fase II prospectivos, de una sola rama, no controlados, abiertos, en pacientes que sufrían una enfermedad hematológica que era avanzada en la mayor parte de los casos. Las enfermedades incluidas fueron leucemia aguda después de una primera remisión, en la primera recaída o en otra posterior, en la primera remisión (alto riesgo), o fallos de inducción; leucemia mielógena crónica en fase crónica o avanzada; linfoma de Hodgkin primario refractario o resistente con recaída o linfoma no-Hodgkin, y síndrome mielodisplásico. Los pacientes recibieron dosis de 0,8 mg/kg de busulfán en perfusión cada 6 horas hasta un total de 16 dosis y un posterior tratamiento con ciclofosfamida 60 mg/kg una vez al día durante dos días. Las variables principales de eficacia en estos ensayos fueron la mieloablación, el prendimiento del injerto, la aparición de recaídas y la supervivencia. En ambos estudios, todos los pacientes recibieron un régimen de dosis de busulfán de 16/16. Ningún paciente abandonó el estudio a consecuencia de reacciones adversas atribuibles a busulfán. Todos los pacientes experimentaron una intensa mielosupresión. El tiempo transcurrido hasta alcanzar un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) $> 0,5 \times 10^9 /l$ fue de 13 días (intervalo: 9-29 días) en los pacientes de alotrasplante (OMC-BUS 4), y de 10 días (intervalo: 8-19 días) en los pacientes de autotrasplante (OMC-BUS 3). En todos los pacientes evaluados prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. La mortalidad total y la mortalidad sin recaídas a más de 100 días después del trasplante fueron, respectivamente, (8/61) 13% y (6/61) 10% en los pacientes de alotrasplante. Durante el mismo periodo, no se produjo ninguna muerte entre los receptores de autotrasplante.

Población pediátrica

Los datos de seguridad y eficacia de busulfán en combinación con ciclofosfamida, o con melfalán, como tratamiento previo al TCPH autólogo o alogénico convencional, provienen del ensayo clínico F60002 IN 101 G0. Los pacientes recibieron la dosificación descrita en la sección Posología y Forma de Administración.

Todos los pacientes experimentaron una intensa mielosupresión. El tiempo transcurrido hasta alcanzar un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) $> 0,5 \times 10^9 /l$ fue de 21 días (intervalo: 12-47 días) en los pacientes de alotrasplante, y de 11 días (intervalo: 10-15 días) en los pacientes de autotrasplante. En todos los niños prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. El 93% de los alotrasplantes mostraron quimerismo completo. No hubo ningún caso de muerte asociada al tratamiento durante los 100 días posteriores al trasplante ni hasta un año postrasplante.

Busulfán en combinación con fludarabina



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

En adultos

Los datos de seguridad y eficacia de busulfán en combinación con fludarabina como tratamiento previo al TCPH alogénico proviene de una revisión de la literatura de 7 estudios publicados en 731 pacientes con neoplasia mieloide y linfoide en los que se notificaba el uso de busulfán intravenoso una vez al día en lugar de 4 dosis al día. Los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento basado en la administración de fludarabina inmediatamente seguida de una dosis diaria única de 3,2 mg/kg de busulfán durante 2 o 3 días consecutivos. La dosis total de busulfán por paciente fue de entre 6,4 mg/kg y 9,6 mg/kg. La combinación de fludarabina permitió una suficiente mieloablación modulada por la intensidad del régimen de acondicionamiento a través de la variación del número de días de perfusión de busulfán. Se notificó en la mayoría de los estudios, un rápido y completo prendimiento del injerto en el 80-100% de pacientes. La mayoría de las publicaciones reportaron una completa donación de quimerismo el día +30 en el 90-100% de los pacientes. Los resultados a largo plazo confirmaron que la eficacia se mantenía sin efectos inesperados.

Están disponibles los datos de un estudio recientemente terminado de fase 2 prospectivo y multicéntrico que incluía 80 pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 65 años, diagnosticados de diferentes neoplasias hematológicas que se sometieron a un alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas con un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida con fludarabina (3 días de busulfán). En este estudio, en todos los pacientes menos uno, se prendió el injerto, con una mediana de 15 días (intervalo 10-23) después del alotrasplante. La incidencia acumulada de la recuperación de neutrófilos en el día 28 fue del 98,8% (IC 95%, 85,7 - 99,9%). El injerto de plaquetas tuvo lugar con una mediana de 9 días (intervalo, 1-16) después del alotrasplante. La tasa de supervivencia global a dos años fue de 61,9% (IC 95%, 51,1 - 72,7%). A los dos años, la incidencia acumulada de mortalidad sin recaída MSR fue de 11,3% (IC 95%, 5,5 - 19,3%), y la de recaída o progresión en un alotrasplante fue de 43,8% (IC 95%, 31,1 - 55,7%). Las estimaciones de Kaplan-Meier de DFS a dos años fue de 49,9% (IC 95%, 32,6 - 72,7).

Propiedades farmacocinéticas

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

Farmacocinética en adultos

Absorción

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Distribución

El volumen terminal de distribución V_z estuvo comprendido entre 0,62 y 0,85 l/kg. Los valores de concentración de busulfán en el líquido cefalorraquídeo son equiparables a los del plasma, aunque probablemente son insuficientes para una actividad antineoplásica. La unión reversible a proteínas plasmáticas fue del 7% aprox., mientras que la unión irreversible (a la albúmina, principalmente) fue del 32% aprox.

Biotransformación

El metabolismo de busulfán tiene lugar principalmente por conjugación con glutatión (tanto de forma espontánea como mediante la glutatión-S-transferasa). El conjugado con glutatión es a continuación metabolizado por oxidación en el hígado. Se considera que ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la eficacia o a la toxicidad.

Eliminación

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

Linealidad

Hasta una dosis de 1 mg/kg se ha demostrado la proporcionalidad entre la dosis y el aumento en la exposición al busulfán, después de la administración intravenosa de busulfán. El régimen de una sola vez al día, en comparación con el de cuatro veces al día, está caracterizado por una mayor concentración máxima, la no acumulación de medicamento y un periodo de lavado (sin circulación de concentraciones de busulfán) entre administraciones consecutivas. La revisión de la literatura permite una comparación de PK llevada a cabo tanto dentro del mismo estudio como entre estudios, y demostró que los parámetros de PK independientes de la dosis no se alteraban sea cual sea la dosis o el esquema de administración. Parece ser que la dosis recomendada de busulfán por vía intravenosa administrada, tanto como perfusión individual (3,2 mg/kg) como por perfusión dividida en 4 veces (0,8 mg/kg), proporciona una equivalente exposición plasmática diaria con similar variabilidad tanto inter como intra-individual. Como resultado, el control del área bajo la curva (ABC) de busulfán por vía intravenosa dentro de la ventana terapéutica no se ve modificado y es el objetivo alcanzado es similar entre ambos esquemas.

Relación farmacocinética/farmacodinamia

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

ventana terapéutica prevista (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$. minuto). Se alcanzó una tasa similar en la exposición diaria de 3.600 - 6.000 $\mu\text{mol/L}$. minuto seguido de la administración de 3,2 mg/kg de busulfán intravenoso una vez al día.

Grupos de población especiales

Insuficiencia hepática o renal

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de busulfán intravenoso no han sido evaluados. Los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de busulfán intravenoso no han sido evaluados. En cualquier caso, el riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar en esta población. Los datos disponibles sobre busulfán intravenoso no ponen de manifiesto que la edad influya en el aclaramiento del fármaco en pacientes de más de 60 años.

Población pediátrica

Se ha establecido una variación continua del aclaramiento en un rango comprendido entre 2,49 a 3,92 ml/minuto/kg en niños de < de 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,26 a 2,52 h. La variabilidad inter e intrapaciente en la concentración plasmática fue inferior al 20% y al 10%, respectivamente.

Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional en un grupo de 205 niños distribuidos adecuadamente con relación al peso corporal (3,5 a 62,5 kg), a las características biológicas y de las enfermedades (malignas y no malignas), por lo tanto, representativo de la elevada heterogeneidad de niños sometidos a TCPH. Este estudio demostró que el peso corporal era la covariante predominante para explicar la variabilidad farmacocinética del busulfán en niños sobre el área de superficie corporal o edad.

La posología recomendada en niños, como se detalla en la sección Posología y Forma de administración, permitió que más del 70% hasta el 90% de niños de > 9 kg alcanzaran la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$. minuto). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg induciendo a que el 60% de los niños alcanzase la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$. minuto). Para el 40% de los niños de < 9 kg fuera del rango, el ABC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; p. ej. un 20% cada uno de < 900 y > 1.500 $\mu\text{mol/L}$. min tras una dosis de 1 mg/kg. En este sentido, para los niños menores de < 9 kg, una monitorización de las concentraciones en plasma de busulfán (monitorización terapéutica de medicamentos) para ajuste de dosis, debería mejorar las concentraciones óptimas de busulfán alcanzadas, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos.

Relación farmacocinética / farmacodinamia

Se consiguió un éxito en el prendimiento del injerto en todos los pacientes durante los ensayos fase II, lo cual sugiere que la ABC deseada es apropiada. La aparición de EVO no estuvo relacionada con la sobre exposición. La relación FC/FD fue observada entre la estomatitis y la ABC en pacientes autólogos y entre el aumento de bilirrubina y la ABC en un análisis combinado de paciente autólogos y alogénicos.



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Busulfán se encuentra dentro de una clase de compuestos que son potencialmente carcinógenos por su mecanismo de acción. A raíz de los datos obtenidos con seres humanos, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (*Internacional Agency for Research on Cancer* – IARC) ha clasificado a busulfán como carcinógeno para el hombre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha concluido que hay una relación causal entre la exposición a busulfán y cáncer. Los datos disponibles en animales corroboran el potencial carcinógeno del busulfán. La administración intravenosa de busulfán en los ratones aumentó significativamente la incidencia de tumores del timo y de los ovarios.

Busulfán es teratógeno en ratas, ratones y conejos. Las malformaciones y las anomalías comprendieron deterioro significativo del sistema mucoesquelético, así como aumento de peso y volumen corporal. En ratas grávidas, la administración de busulfán produjo esterilidad tanto en los machos como en las hembras de la camada, por ausencia de células germinales en los testículos o los ovarios. Se observó que busulfán causaba esterilidad en los roedores. Redujo los oocitos de las ratas e indujo esterilidad en los machos (de la rata y del hámster).

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

La DMA es teratogénica en ratas. La administración de DMA en dosis de 400 mg/kg/día durante la organogénesis provocó anomalías significativas del desarrollo. Las malformaciones comprendieron severas anomalías del corazón y/o los vasos principales: un tronco arterial común sin conductos arteriales, estrechamiento del tronco pulmonar y de las arterias pulmonares, defectos intraventriculares en el corazón. Otras anomalías frecuentes fueron fisura palatina, anasarca y anomalías esqueléticas en vértebras y costillas. La DMA disminuye la fertilidad en los machos y en las hembras de los roedores. En el hámster, una sola dosis s.c. de 2,2 g/kg administrada en el día 4 de la gestación provocó abortos en el 100% de los casos. En la rata, una dosis diaria de DMA igual a 450 mg/kg administrada durante nueve días inactivó la espermatogénesis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Posología

Busulfán en combinación con ciclofosfamida o melfalán

Adultos

La dosis y el esquema de administración recomendados son:

- 0,8 mg/kg peso corporal (PC) de busulfán mediante una perfusión de 2 horas de duración cada 6 horas durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis.
- Posteriormente, se administrarán 60 mg/kg/día de ciclofosfamida durante un periodo de 2 días iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de BUSULFAN VARIFARMA (ver sección Interacción con otros medicamentos).

Población pediátrica (de 0 a 17 años)

La dosis recomendada de BUSULFAN VARIFARMA es la siguiente:

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

seguido de:

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

iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de BUSULFAN VARIFARMA (ver sección Interacción con otros medicamentos).

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

Pacientes de edad avanzada

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

Busulfán en combinación con fludarabina

Adultos



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

La dosis recomendada y esquema de administración es el siguiente:

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

Población pediátrica (0 a 17años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se ha notificado en publicaciones más de 500 pacientes de edad superior a 55 años, dando lugar a resultados de eficacia similares a pacientes más jóvenes. No se consideró necesario un ajuste de dosis.

Pacientes obesos

En adultos

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

Debe calcularse el peso corporal ideal (PCI) como se muestra a continuación:

PCI hombres (kg) = 50 + 0,91 x (altura en cm-152); PCI mujeres (kg) = 45 + 0,91 x (altura en cm-152). El peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calculará de la siguiente manera: PCIA = PCI + 0,25 x (peso corporal real - PCI).

En población pediátrica

Este medicamento no está recomendado en niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal $\text{Peso (kg)/Altura (m}^2\text{)} > 30 \text{ kg/m}^2$ hasta que se disponga de más datos.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, debido a que busulfán se excreta moderadamente en orina, no se recomienda realizar una modificación de la dosis en estos pacientes. No obstante, se recomienda precaución (ver secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

Busulfán no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Advertencias y Precauciones).

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento.



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

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

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

Se recomienda administrar estos medicamentos anticonvulsivos desde las 12 horas previas a la primera dosis de busulfán hasta 24 horas después de la última dosis.

En estudios realizados en adultos y en población pediátrica, los pacientes recibieron tanto fenitoína o benzodiazepinas como tratamiento profiláctico de las convulsiones (ver secciones Advertencias y Precauciones e Interacciones con otros medicamentos).

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
Embarazo (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

A consecuencia del tratamiento con busulfán a la dosis y esquema recomendados se produce una profunda mielosupresión en todos los pacientes. Puede desarrollarse granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia, o alguna combinación de éstas. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos frecuentemente, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos, y recuentos de plaquetas durante el tratamiento y hasta la recuperación.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (antibacterianos, antifúngicos, antivirales) para la prevención y tratamiento de infecciones durante el período de neutropenia. Deben administrarse plaquetas y glóbulos rojos, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), según criterio médico.

En adultos, se observaron recuentos absolutos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9 /l$, en una mediana de 4 días después del trasplante, en el 100% de los pacientes, que se recuperaron en una mediana de 10 y 13 días después de un trasplante autólogo y alogénico respectivamente (mediana de período



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

neutropénico de 6 y 9 días respectivamente). Apareció trombocitopenia ($< 25 \times 10^9$ /l o necesidad de una transfusión de plaquetas) en una mediana de 5-6 días, en el 98% de pacientes. Apareció anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) en el 69% de pacientes.

En población pediátrica se observaron recuentos absolutos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9$ /l, en una mediana de 3 días después del trasplante, en el 100% de los pacientes, que se recuperaron en una mediana de 5 y 18,5 días después de un trasplante autólogo y alogénico, respectivamente. En niños apareció trombocitopenia ($< 25 \times 10^9$ /l o necesidad de una transfusión de plaquetas) en el 100% de pacientes. Apareció anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dl) en el 100% de pacientes.

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

Las células en la anemia de Fanconi presentan hipersensibilidad a agentes de entrecruzamiento. Existe experiencia clínica limitada relativa al uso de busulfán como parte de un régimen de acondicionamiento previo al TCPH en niños con anemia de Fanconi. Por ello, debe utilizarse BUSULFAN VARIFARMA con precaución en este tipo de pacientes.

Insuficiencia hepática

Busulfán no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Puesto que busulfán se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución cuando se utilice BUSULFAN VARIFARMA en pacientes con insuficiencia hepática previa, especialmente en aquellos con insuficiencia hepática severa. Cuando se trate a estos pacientes se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina durante los 28 días posteriores al trasplante, con objeto de detectar rápidamente si existe hepatotoxicidad.

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

Se debe tener cuidado cuando se administre paracetamol antes (< 72 horas) o durante el tratamiento con busulfán, ya que el paracetamol puede reducir el metabolismo del busulfán (ver sección Interacciones con otros medicamentos).

Según indican los estudios clínicos, los pacientes no tratados experimentaron taponamiento cardíaco u otras manifestaciones específicas de toxicidad cardíaca atribuibles a busulfán. A pesar de ello, se debe monitorear con regularidad la función cardíaca de los pacientes que reciban busulfán (ver sección Reacciones Adversas). Se ha notificado taponamiento cardíaco en pacientes pediátricos con talasemia (8/400 o 2% en una serie) que recibieron altas dosis de busulfán oral y ciclofosfamida como régimen preparatorio para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Seis de los ocho niños murieron y dos se salvaron gracias a una pericardiocentesis rápida. El dolor abdominal y los vómitos precedieron al taponamiento en la



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

mayoría de los pacientes. Monitorear los signos y síntomas, evaluar y tratar rápidamente si se sospecha un taponamiento cardíaco.

En los ensayos con busulfán, se ha notificado la aparición de síndrome de distress respiratorio agudo con consiguiente insuficiencia respiratoria asociada con fibrosis pulmonar intersticial, en un paciente que falleció, aunque no se ha logrado establecer claramente la etiología. Además, busulfán puede inducir una toxicidad pulmonar capaz de sumarse a los efectos producidos por otros citotóxicos. Por lo tanto, se debe prestar atención a este deterioro pulmonar, en aquellos pacientes que hayan recibido radioterapia de mediastino o pulmón (ver sección Reacciones Adversas).

La displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar es una complicación rara pero grave tras el tratamiento crónico con busulfán. La aparición media de los síntomas se produce 4 años después del tratamiento (intervalo de 4 meses a 10 años). Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar con el tratamiento crónico con busulfán. Se debe recomendar a los pacientes que informen a su médico de los síntomas de falta de aire y tos. Estos síntomas pueden aparecer varios meses o años después del tratamiento con busulfán.

Busulfán puede causar displasia celular en muchos órganos. Se han notificado anomalías citológicas caracterizadas por núcleos gigantes hiper cromáticos en ganglios linfáticos, páncreas, tiroides, glándulas suprarrenales, hígado, pulmones y médula ósea. Esta displasia citológica puede ser lo suficientemente grave como para causar dificultades en la interpretación de los exámenes citológicos exfoliativos de los pulmones, la vejiga, la mama y el cuello uterino.

Durante el tratamiento con busulfán, se debe valorar la vigilancia periódica de la función renal (ver sección Reacciones Adversas).

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

Se debe explicar al paciente que existe un mayor riesgo de aparición de un segundo tumor maligno. De acuerdo con los datos obtenidos en seres humanos, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) ha clasificado busulfán como carcinógeno en el hombre. La OMS ha concluido que existe una relación causal entre la exposición al busulfán y cáncer. Los pacientes con leucemia tratados con busulfán



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

desarrollaron muy diversas anomalías citológicas y, en algunos casos, desarrollaron cáncer. Se piensa que busulfán puede provocar leucemia.

Fertilidad

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

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

Interacción con otros medicamentos

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

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

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

No hay una ruta metabólica común entre busulfán y fludarabina.



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

En adultos, para el régimen de fludarabina, los estudios publicados no han notificado ninguna interacción medicamentosa entre busulfán intravenoso y fludarabina.

En la población pediátrica a la que se administró la pauta de tratamiento busulfán y melfalán se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfán puede afectar a la aparición de toxicidad.

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

La fenitoína o las benzodiazepinas se administraron para la profilaxis de convulsiones en pacientes que participaron en los ensayos clínicos realizados con busulfán por vía intravenosa (ver secciones Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones).

Se ha notificado que la administración sistémica concomitante de fenitoína a pacientes que reciben altas dosis de busulfán oral aumentan el aclaramiento de busulfán, debido a la inducción de la glutatión-S-transferasa, mientras que no se ha notificado ninguna interacción cuando las benzodiazepinas como el diazepam, el clonazepam o el lorazepam se han utilizado para prevenir las convulsiones con altas dosis de busulfán.

En los datos de busulfán se ha visto que no hay evidencia de un efecto de inducción de la fenitoína. Se realizó un ensayo clínico de fase II para evaluar la influencia del tratamiento profiláctico de convulsiones sobre la farmacocinética de busulfán por vía intravenosa. En este estudio, 24 pacientes adultos recibieron clonazepam (0,025 – 0,03 mg/kg/día como perfusión continua intravenosa) como tratamiento anticonvulsivo y los datos farmacocinéticos de estos pacientes se compararon con los datos históricos obtenidos en pacientes tratados con fenitoína. El análisis de datos a través de un método farmacocinético de la población indicó que no había diferencia en el aclaramiento de busulfán por vía intravenosa en la terapia basada entre la fenitoína y el clonazepam y por lo tanto se lograron exposiciones en plasma similares cualquiera que fuera el tipo de profilaxis de las convulsiones.

Se observó una disminución del aclaramiento de busulfán con el uso concomitante de deferasirox. El mecanismo de esta interacción no está completamente dilucidado. Discontinuar la administración de agentes quelantes del hierro con suficiente antelación a la administración de busulfán, para evitar una mayor exposición al busulfán.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

El TCPH está contraindicado en mujeres embarazadas; por tanto, BUSULFAN VARIFARMA está contraindicado durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (muerte embriofetal y malformaciones) (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad.

Busulfán en combinación con ciclofosfamida o melfalán.

En adultos

La información referente a las reacciones adversas procede de dos ensayos clínicos (n=103) de busulfán. Las manifestaciones graves de toxicidad hematológica, hepática y respiratoria fueron consideradas como consecuencias previsibles del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante. Entre ellas, se encuentran las siguientes: infección y enfermedad injerto contra huésped (EICH) que, a pesar de no guardar una relación directa, constituyeron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCPH alogénico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: La mielodepresión y la inmunodepresión eran los efectos terapéuticos deseados en el tratamiento de acondicionamiento. Así pues, todos los pacientes experimentaron una intensa disminución de células hematológicas: leucopenia 96%, trombocitopenia 94%, y anemia 88%. La mediana del tiempo hasta alcanzar neutropenia fue de 4



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

días tanto en los autotrasplantes como en los alotrasplantes. La mediana de la duración de la neutropenia fue de 6 días (autotrasplante) y de 9 días (alotrasplante).

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

Infecciones e infestaciones: En un 39% de los pacientes (40/103), se observaron uno o más episodios de infección; de éstos, el 83% (33/40) fueron de carácter leve o moderado. La neumonía produjo la muerte en el 1% (1/103) y fue una amenaza para la vida en el 3% de los pacientes. Otras infecciones se consideraron graves en el 3%. Se notificó fiebre en un 87% de los pacientes, considerada leve/moderada en el 84% y grave en el 3%. El 47% de los pacientes padeció escalofríos (leves / moderados en el 46% y severas en el 1%).

Trastornos hepatobiliares: El 15% de las reacciones adversas graves incluyeron toxicidad hepática. La enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) es una complicación potencial reconocida del acondicionamiento post trasplante. Seis de los 103 pacientes (6%) experimentaron EVOH. La EVOH apareció en el 8,2% (5/61) de los alotrasplantes (resultó mortal en 2 pacientes) y en el 2,5% (1/42) de los autotrasplantes. Se observó un incremento en los niveles de bilirrubina (n=3) así como de la AST (n=1). De los cuatro pacientes con hepatotoxicidad plasmática grave, dos estaban entre los diagnosticados con EVOH.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Durante los estudios con busulfán, un paciente falleció a causa de un síndrome de distress respiratorio agudo con consiguiente insuficiencia respiratoria asociada a una fibrosis intersticial pulmonar.

Población pediátrica

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

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Infecciones e infestaciones: El 89% de los pacientes (49/55) sufrieron infecciones (neutropenia febril, documentada o no). Se notificó fiebre leve/moderada en un 76% de los pacientes.

Trastornos hepatobiliares: Se observó elevación de las transaminasas de grado 3 en el 24% de los pacientes. Se observó enfermedad venooclusiva en el 15% (4/27) y en el 7% (2/28) de los autotrasplantes y de los alotrasplantes, respectivamente. La enfermedad venooclusiva observada no fue ni mortal ni grave y se resolvió en todos los casos.

Busulfán en combinación con fludarabina.

En adultos

El perfil de seguridad de busulfán en combinación con fludarabina se ha estudiado a través de una revisión de reacciones adversas notificadas en datos publicados de ensayos clínicos en régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. En estos estudios, un total de 1.574 pacientes recibieron fludarabina como régimen de acondicionamiento de intensidad reducida antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La mielosupresión e inmunosupresión son los efectos terapéuticos deseados del régimen de acondicionamiento y por ello no fueron considerados como reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones: La ocurrencia de infecciones o reactivación de infecciones de agentes oportunistas refleja principalmente el estado inmune del paciente que recibe un régimen de acondicionamiento. La reacción adversa infecciosa más frecuente fue la reactivación del Citomegalovirus (CMV) (rango: 30,7% - 80,0%), reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB) (rango: 2,3 - 61%), infecciones bacterianas (rango: 32,0% - 38,9%) e infecciones víricas (rango: 1,3% - 17,2%).

Trastornos gastrointestinales: 59,1% fue la mayor frecuencia de náuseas y vómitos, y 11% la mayor frecuencia de estomatitis.

Trastornos renales y urinarios: Se ha sugerido que el régimen de acondicionamiento que contiene fludarabina estaba asociado con una mayor incidencia de infecciones oportunistas después del trasplante debido al efecto inmunosupresor de la fludarabina. La cistitis hemorrágica tardía que tiene lugar 2 semanas después del trasplante está probablemente relacionada con una infección viral / reactivación viral. Se ha notificado cistitis hemorrágica incluyendo cistitis hemorrágica inducida por infección viral en un rango entre el 16% y 18,1%.

Trastornos hepatobiliares: Se ha notificado enfermedad venooclusiva con un rango de entre 3,9% y 15,4%.

La mortalidad relacionada con el tratamiento / mortalidad sin recaída (MRT/MSR), notificadas hasta los 100 días posteriores al trasplante han sido estudiadas a través de una revisión de datos publicados de ensayos clínicos. Fueron consideradas como muertes que podían ser atribuibles a



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

los efectos secundarios tras el TCPH y no relacionadas con recaídas/progresión del cáncer hematológico subyacente.

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

Experiencia postcomercialización de busulfán.

Debido a que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de busulfán inyección:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril

Trastornos gastrointestinales: hipoplasia dentaria

Trastornos del metabolismo y la nutrición: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos vasculares: microangiopatía trombótica (MAT)

Infecciones e infestaciones: infecciones bacterianas, víricas (por ejemplo, viremia por citomegalovirus) y fúngicas graves; sepsis.

Tabla resumen de reacciones adversas.

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

Busulfán en combinación con ciclofosfamida o melfalán

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Rinitis Faringitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica			



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Trastornos endocrinos				Hipogonadismo**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia Hipocalcemia Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Depresión Insomnio	Confusión	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Vértigo		Convulsiones Encefalopatía Hemorragia cerebral	
Trastornos oculares				Catarata Adelgazamiento de la córnea Trastornos de lentes***
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Arritmia Fibrilación auricular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericarditis	Extrasístoles ventriculares Bradicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión Vasodilatación Trombosis		Trombosis de la arteria femoral Síndrome de debilidad de los capilares	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos Hipo	Hiperventilación Insuficiencia respiratoria Hemorragias alveolares Asma Atelectasia Derrame pleural	Hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial**
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos Dispepsia Ascitis Estreñimiento Molestias anales	Hematemesis Íleo Esofagitis	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia dental **



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Ictericia	Enfermedad venooclusiva hepática*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Descamación de la piel Eritema Alteraciones de la pigmentación		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Dolor de espalda Artralgia			
Trastornos renales y urinarios	Oliguria Disuria	Hematuria Insuficiencia renal moderada		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Menopausia prematura Insuficiencia ovárica**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Escalofríos Fiebre Dolor torácico Edema Edema general Dolor Dolor o inflamación en el punto de inyección Mucositis			
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la GGT Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de peso Sonido anormal al respirar Creatinina elevada	Aumento de la urea Disminución de la fracción de eyección		

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

** notificado en la postcomercialización de busulfán IV

*** notificado en la postcomercialización de busulfán oral

En estudios de pacientes que recibieron el régimen busulfán con ciclofosfamida también se observaron las siguientes reacciones adversas: mareo, somnolencia, letargo, coma, bloqueo cardíaco de tercer grado, insuficiencia cardíaca izquierda, rubefacción, sofocos, sinusitis, boca seca, aumento del tamaño del abdomen, pancreatitis, erupción vesicular, erupción



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

maculopapular, erupción vesicoampollar, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso, acné y tiempo de protrombina prolongado.

Busulfán en combinación con fludarabina

La incidencia de cada reacción adversa presentada en la siguiente tabla ha sido definida de acuerdo con la mayor incidencia observada en ensayos clínicos publicados de régimen de acondicionamiento de intensidad reducida para los cuales estaba claramente identificada la población tratada con fludarabina, sea cual sea el esquema de administración de busulfán y los objetivos. A continuación, se incluyen las reacciones adversas notificadas en más de un caso aislado según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones	Infección viral Reactivación de CMV Reactivación de VEB Infección bacteriana	Infección invasiva por hongos Infección pulmonar	Absceso cerebral Celulitis Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoalbuminemia Trastorno electrolítico Hiperglucemia		Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Agitación Estado de confusión Alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Trastornos del Sistema Nervioso [no clasificados en otro sitio]	Hemorragia cerebral Encefalopatía
Trastornos cardiacos			Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar	Fallo respiratorio
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómitos Diarrea Estomatitis		Hemorragia gastrointestinal Hipoplasia dental*
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad venooclusiva hepática		Ictericia Trastornos del hígado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica**	Trastorno renal	Oliguria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis		Astenia Edema Dolor
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina	Aumento de la creatinina	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre Aumento del ácido úrico en sangre Aumento de la urea en sangre Aumento de la GGT Aumento de peso

* Notificadas en la experiencia postcomercialización

** incluye cistitis hemorrágica inducida por infección vírica

SOBREDOSIS

El efecto tóxico principal es una profunda mieloablación y pancitopenia, pero el sistema nervioso central, hígado, pulmón, y tracto gastrointestinal pueden verse también afectados.

No se conoce antídoto para busulfán distinto al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En ausencia de este trasplante, la dosis de BUSULFAN VARIFARMA recomendada constituye en sí una sobredosis de busulfán. Se deberá monitorear de cerca el estado hematológico e instaurar las medidas de soporte necesarias que estén clínicamente indicadas. Se ha notificado en dos casos que busulfán es dializable, por tanto, se debe considerar la diálisis en caso de sobredosis. Puesto que busulfán se metaboliza a través de la conjugación con glutatión, se puede considerar la administración de glutatión.

Se debe tener en cuenta que una sobredosis de busulfán aumentará también la exposición al excipiente DMA. En humanos, los efectos tóxicos principales fueron hepatotoxicidad y efectos sobre el sistema nervioso (SNC). Los cambios en el sistema nervioso central preceden a cualquiera de los efectos adversos más graves. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis por DMA. En caso de sobredosis, el tratamiento debe incluir medidas de soporte.

Se ha notificado la supervivencia después de una dosis única de 140 mg de busulfán en comprimidos en un niño de 4 años que pesaba 18 kg. La administración inadvertida de una dosis superior a la normal de busulfán oral (2,1 mg por kg; dosis total de 23,3 mg por kg) se produjo en un niño de 2 años antes de un trasplante de médula ósea programado sin secuelas. Una dosis aguda de 2,4 g fue mortal en un niño de 10 años.

Válido para Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
No congelar la solución diluida.

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

- 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) después de la dilución cuando se conserva a 20 °C ± 5 °C;
- 12 horas después de la dilución cuando se conserva entre 2 °C y 8 °C, (incluyendo el tiempo de perfusión).

Desde un punto de vista microbiológico el medicamento se debe utilizar inmediatamente tras su dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente estos tiempos no serían más largos que los mencionados anteriormente aunque la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de BUSULFAN VARIFARMA:

Se deben tener en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos anticancerosos. Todos los procedimientos de transferencia requieren un estricto cumplimiento de las técnicas de asepsia; preferentemente se utilizará una campana de seguridad provista de flujo laminar vertical. Como ocurre con otros compuestos citotóxicos, se debe tener precaución a la hora de manipular o preparar la solución de BUSULFAN VARIFARMA:

- Es recomendable utilizar guantes y ropa de protección.
- Si el medicamento BUSULFAN VARIFARMA o una solución del mismo entra en contacto con la piel o las mucosas, lave de inmediato y abundantemente la zona con agua.

Cálculo de la cantidad de BUSULFAN VARIFARMA y de diluyente para la solución:

Antes de utilizar el medicamento BUSULFAN VARIFARMA, es necesario diluir el producto con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0,9%) o con solución inyectable de glucosa al 5%.

La cantidad de diluyente debe ser igual a 10 veces el volumen de BUSULFAN VARIFARMA, que garantiza que la concentración final de busulfán sea de 0,5 mg/ml, aproximadamente.

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



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

- Cantidad de BUSULFAN VARIFARMA:

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

Y: peso corporal del paciente en kg

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

- Cantidad de diluyente:

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

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

Preparación de la solución para perfusión.

BUSULFAN VARIFARMA se debe preparar por profesionales sanitarios utilizando técnicas de transferencia estéril.

- Se debe utilizar una jeringa que no sea de policarbonato, provista de una aguja:
 - se debe extraer el volumen calculado de BUSULFAN VARIFARMA del vial.
 - se debe introducir el contenido de la jeringa en una bolsa (o jeringa) para inyección que ya contenga la cantidad calculada del diluyente elegido. Se debe añadir siempre el BUSULFAN VARIFARMA sobre el diluyente, no al revés. No se debe introducir BUSULFAN VARIFARMA en una bolsa para perfusión que no contenga la solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o la solución para inyección de glucosa 5%.
- La solución diluida se debe mezclar cuidadosamente mediante varias inversiones. Después de la dilución, 1 ml de solución para perfusión contiene 0,5 mg de busulfán.

La solución diluida de BUSULFAN VARIFARMA es una disolución transparente e incolora.

Instrucciones de uso

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

El medicamento residual no se debe perfundir por el sistema de administración, ya que la inyección rápida de BUSULFAN VARIFARMA no ha sido estudiada y no es recomendable.

El total de la dosis de BUSULFAN VARIFARMA prescrita debe ser administrada en un periodo de dos o tres horas dependiendo del régimen de acondicionamiento.

Se deben administrar pequeños volúmenes a lo largo de 2 horas utilizando una bomba de jeringa electrónica. En tal caso, se recomienda utilizar un equipo de perfusión con un mínimo espacio muerto (por ejemplo, 0,3-0,6 ml). Purgar con la solución del medicamento previamente a la perfusión de BUSULFAN VARIFARMA y lavar, posteriormente, con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de glucosa (5%).



BUSULFAN VARIFARMA
BUSULFAN 60 mg/10ml
Solución inyectable

PROYECTO DE PROSPECTO

No se debe perfundir BUSULFAN VARIFARMA de forma concomitante con otra solución intravenosa.

No se deben emplear componentes de infusión que contengan policarbonato con busulfán. Únicamente se deben utilizar las soluciones transparentes, libres de partículas.

Busulfán es para un solo uso.

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 8 frascos ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: 53.214

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Fecha última revisión: Marzo 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-31097138- VARIFARMA - Prospectos - Certificado N53.214.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.10 22:06:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.10 22:06:19 -03:00