

BUSULFAN VARIFARMA

Busulfan 6 mg/ml

Solución inyectable Frasco ampolla de 10 ml

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:

Busulfan	60 mg
N,N-dimetilacetamida (DMA)	33%
Poliethylenglicol 400 csp	10 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"

DESCRIPCIÓN:

El Busulfan es un agente alquilante conocido químicamente como 1,4-butanediol, dimetil sulfonato. 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 (6mg/ml) de Busulfan, 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 un peso molecular de 246 gr/mol. El Busulfan se disuelve en N,N-dimetilacetamida (DMA) 33% v/v y polietilenglicol 400 67% v/v.

La solubilidad en agua de Busulfan es 0,1 g/l y el pH de BUSULFAN VARIFARMA diluido aproximadamente 0,5 mg/ml de Busulfan 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 al 9% para inyección, o Dextrosa al 5% para inyección, antes de una perfusión endovenosa.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción:

El Busulfan es un agente alquilante bifuncional en el cual 2 grupos lábiles de metilsulfonato están emparejados por extremos opuestos de una cadena alquilada de cuatro carbonos. En un medio acuoso, Busulfan se hidroliza para liberar los grupos de metilsulfonato. Esto produce iones de carbono reactivo que pueden alquilar el ADN. Se considera al daño de ADN responsable de gran parte de la citotoxicidad de Busulfan.

Farmacocinética:

La farmacocinética de Busulfan se estudió en 59 pacientes que participaron de una prueba prospectiva de un régimen preparatorio de Busulfan - Ciclofosfamida previo al trasplante alogénico hematopoyético de células progenitoras. Los pacientes recibieron 0,8 mg/kg de Busulfan cada 6 horas, por un total de 16 dosis durante cuatro días. Cincuenta y cinco de los cincuenta y nueve pacientes (93%) a los que se les administró Busulfan mantuvieron los valores de AUC por debajo del valor buscado (<1500µM.min)

Cuadro 1: Estado estable de los parámetros farmacocinéticos luego de Perfusión de Busulfan (0,8mg/kg; N=59)

	Promedio	CV (%)	Rango
Cmax (ng/mL)	1222	18	496-1684
AUC (µM.min)	1167	20	556-1673
CL (ml/min/kg)*	2,52	25	1,49 - 4,31

*Clearance normalizado al peso real del cuerpo para todos los pacientes

La farmacocinética Busulfan reflejó consistencia entre la dosis 9 y la dosis 13 según demostró la reproducibilidad del estado estable Cmax y un coeficiente de variación bajo para este parámetro.

Distribución, metabolismo, excreción:

Los estudios de distribución, metabolismo y eliminación de Busulfan no se han llevado a cabo, sin embargo, la literatura sobre Busulfan oral es importante. Asimismo, para los efectos de modulación en parámetros farmacodinámicos. Ver Interacciones medicamentosas.

Distribución: Busulfan logra concentraciones en los fluidos cerebrospinales aproximadamente iguales a los encontrados en el plasma. La unión irreversible a los elementos del plasma, principalmente albúmina, ha sido estimado en $32,4 \pm 2,2\%$ que es coherente con las características electrofíticas reactivas de Busulfan.

Metabolismo: Busulfan es predominantemente metabolizado por la conjugación con glutatión, ambos espontáneamente y por la catálisis de glutatión S-transferasa (GST). Este conjugado experimenta metabolismo oxidativo adicional en el hígado.

Excreción: luego de la administración de Busulfan marcado ^{14}C a humanos, aproximadamente el 30% de la radioactividad fue eliminada por la orina dentro de las 48 horas, cantidades mínimas fueron halladas en la materia fecal. La recuperación incompleta de la radioactividad puede ser debido a la formación de metabolitos de larga vida o debido a alquilación no específica de macromoléculas.

INDICACIONES Y USO

BUSULFAN VARIFARMA inyectable esta indicado, en combinación con ciclofosfamida, como un régimen de condicionamiento previo al trasplante alogénico hematopoyético de células progenitoras para leucemia mieloide crónica.

CONTRAINDICACIONES:

BUSULFAN está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

BUSULFAN VARIFARMA debe ser administrado por vía endovenosa mediante un catéter venoso central por dos horas de perfusión cada 6 horas durante cuatro días consecutivos por un total de 16 dosis. Todos los pacientes deben ser medicados previamente con fenitoína ya que es sabido que Busulfan atraviesa la barrera hematoencefálica e induce ataques. La fenitoína reduce el AUC en plasma de Busulfan en un 15 %. El uso de otros anticonvulsivos puede resultar en un AUC plasmática de busulfan mayor, y un aumento del riesgo de EVO o ataques. En los casos en los que otros anticonvulsivos deban utilizarse, la exposición de Busulfan en plasma debe ser controlada (Ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Se deben administrar antieméticos antes de la primera dosis de BUSULFAN VARIFARMA y continuar durante la administración de Busulfan siguiendo un esquema determinado.

El clearance de BUSULFAN se puede pronosticar mejor cuando la dosis de BUSULFAN se administra en base al peso corporal ideal ajustado. La dosis de BUSULFAN basada en el peso corporal real, peso corporal ideal u otros factores pueden producir diferencias importantes en el clearance de BUSULFAN inyectable entre pacientes delgados, normales y obesos. La dosis usual para adultos de BUSULFAN VARIFARMA, cuando es administrado como uno de los componentes del régimen de condicionamiento Busulfan-Ciclofosfamida, previo al trasplante de médula ósea o al reemplazo de células progenitoras en sangre periférica es 0,8mg/Kg del peso corporal ideal o del peso corporal real, el que sea menor, administrado cada 6 horas por 4 días (un total de 16 dosis). Para pacientes obesos o excesivamente obesos BUSULFAN debe administrarse en base al peso corporal ideal ajustado. El peso corporal ideal (PIC) debería calcularse de la siguiente forma (altura en cm y peso en Kg): PIC (Kg; hombres) = $50 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152)$; PIC (Kg; mujeres) = $45 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152)$. El peso corporal ideal ajustado (PCIA) debe calcularse de la siguiente forma: PCIA = $\text{PCI} + 0,25 \times$

(peso real-PIC). La ciclofosfamida se da cada dos días en una perfusión de una hora a una dosis de 60 mg/Kg comenzando 3 días antes del trasplante de médula ósea a no menos de seis horas siguientes a las dosis número 16 de BUSULFAN VARIFARMA.

Precauciones en la Preparación y Administración:

Se debe tener cuidado al manipular y preparar la solución de BUSULFAN VARIFARMA como con otros compuestos citotóxicos. Debido a la exposición accidental pueden ocurrir reacciones en la piel. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Busulfan o de Busulfan diluido entra en contacto con la piel o las mucosas, lave con abundante agua la zona. BUSULFAN es una solución límpida e incolora. Los productos parenterales deben supervisarse visualmente por precipitado o decoloración previa a la administración siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Si se ve precipitado en el frasco ampolla de BUSULFAN VARIFARMA, la droga no debe ser administrada.

Preparación para la Administración Endovenosa:

BUSULFAN VARIFARMA debe diluirse antes de su administración con una solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección, (salina normal) o con Dextrosa al 5% para inyección. La cantidad de diluyente debe ser igual a 10 veces el volumen de Busulfan. Lo que garantiza que la concentración final de Busulfan es de aproximadamente 0,5 mg/ml. El cálculo para un paciente de 70 kg, sería la siguiente: (Paciente de 70 kg) X (0,8 mg/kg) % (6 mg/ml) = 9,3 ml de BUSULFAN VARIFARMA (56 mg de dosis total).

Para preparar la solución final para perfusión, se debe añadir 9,3 ml de BUSULFAN a los 93 ml de diluyente (salina normal o Dextrosa 5%) como se calcula a continuación:

(9,3 ml de BUSULFAN) X (10) = 93 ml de cualquier diluyente más el 9,3 ml de BUSULFAN para producir una concentración final de Busulfan de 0,54 mg/ml (9,3 ml X 6mg/ml % 102,3 ml = 0,54 mg/ml).

Todos los procedimientos de transferencia requieren un estricto cumplimiento de las técnicas de asepsia; preferentemente, se utiliza una campana de seguridad provista de flujo laminar vertical con guantes y ropa de protección. Mediante técnicas de transferencia estéril, extraiga el volumen de Busulfan calculado del vial. Quite la aguja, reemplace con una nueva aguja y distribuya los contenidos de la jeringa en una bolsa para inyección (o jeringa) que ya contenga la cantidad calculada de solución salina normal o de dextrosa 5%, asegurándose que la droga fluya en y a través de la solución. NO introduzca BUSULFAN en una bolsa para inyección que no contenga la salina normal o dextrosa 5%. Siempre agregue BUSULFAN al diluyente, NO el diluyente a BUSULFAN. Mezcle bien mediante varias inversiones.

NO UTILICE JERINGAS DE POLICARBONATO CON BUSULFAN

Se deben usar bombas de perfusión para administrar la solución de Busulfan diluida. Establezca la tasa de flujo de la bomba para entregar la dosis de Busulfan prescrita en su totalidad en el transcurso de dos horas. Antes y luego de cada perfusión, se lava en circuito de cateterización con aproximadamente 5 ml de cloruro de sodio al 0,9% para inyección, o Dextrosa al 5% para inyección. NO administre otra solución endovenosa de compatibilidad desconocida en forma concomitante con esta perfusión. PRECAUCIÓN: LA PERFUSIÓN RÁPIDA DE BUSULFAN NO HA SIDO PRUBADA Y NO ES RECOMENDABLE.

ADVERTENCIAS:

BUSULFAN debe administrarse bajo la supervisión de un profesional calificado con experiencia en trasplante hematopoyético de células progenitoras. El control apropiado de las complicaciones que puedan surgir de su administración es posible únicamente cuando el diagnóstico adecuado y los medios para el tratamiento están a disposición. Las siguientes advertencias corresponden a diferentes efectos fisiológicos de BUSULFAN en el marco del trasplante alogénico.

Hematológicas: la consecuencia sería más frecuente del tratamiento con Busulfan a una dosis recomendada y programada es mielosupresión profunda, padecida por todos los pacientes. Pueden desarrollarse granulocitopenia severa, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de estas. El recuento completo frecuente de glóbulos incluyendo diferencia-

les de glóbulos blancos, y recuentos plaquetarios cuantitativos deben ser monitoreados durante el tratamiento y hasta que se logre la recuperación. El recuento de neutrófilos absoluto decreció $0,5 \times 10^9/\text{L}$ en un promedio de 4 días después del trasplante en el 100% de los pacientes tratados en la prueba clínica de Busulfan.

El recuento de neutrófilos absoluto se recuperó en un promedio de 13 días siguientes al trasplante alogénico cuando se utilizó profilaxis de G-CSF en la mayoría de los pacientes.

Se manifestó trombocitopenia (<25.000/mm³ o transfusión plaquetaria requerida) en un promedio de 5 - 6 días en el 98% de los pacientes. Se manifestó anemia (hemoglobina < 8,0 g/dL) en el 60% de los pacientes. Terapia con antibióticos y apoyo con plaquetas y glóbulos rojos deben usarse si son indicados por el médico.

Neurológicas: se registraron ataques en pacientes que recibieron altas dosis de Busulfan oral a una dosis que produce niveles de droga plasmáticos similares a aquellos alcanzados luego de la dosis recomendada de Busulfan inyectable. A pesar de la terapia profiláctica con fenitoína, se informó un ataque (1/42 pacientes) durante una prueba clínica de trasplante autólogo de BUSULFAN.

Hepáticas: la literatura actual sugiere que los altos valores del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (>1500 µM.min) puede estar asociado aumento en el riesgo de desarrollo enfermedad hepática veno-oclusiva (EHVO). Los pacientes que hayan recibido previamente radioterapia, mayor o igual a tres ciclos de quimioterapia, o que hayan recibido un trasplante de células progenitoras pueden correr un mayor riesgo de desarrollar EHVO a la dosis y el régimen recomendado de BUSULFAN. La enfermedad hepática veno-oclusiva se desarrolló en el 8,2% (5/61) de los pacientes tratados con BUSULFAN en el marco de trasplante alogénico y fue fatal en el 40% de los casos (2/5). El criterio de Jones fue utilizado para diagnosticar la EHVO hiperbilirrubinemia, y dos de los siguientes tres hallazgos: hepatomegalia dolorosa, peso adquirido >5% o ascitis) en esta prueba clínica. La incidencia de la EHVO informada en la literatura obtenida de las pruebas randomizadas controladas fue de 7,7% - 12%.

Cardíacas: se registró obstrucción cardíaca en pacientes pediátricos con talasemia (8/400 o 2% en una serie) que recibieron altas dosis de Busulfan oral y ciclofosfamida como régimen preparatorio para trasplante hematopoyético de células progenitoras. Seis de ocho niños murieron y dos fueron salvados por pericardiotomía rápida. Dolor abdominal y vómitos precedieron la obstrucción cardíaca en la mayoría de los pacientes. Ninguno de los pacientes tratados con BUSULFAN inyectable en las pruebas clínicas experimentó obstrucción cardíaca.

Pulmonares: la displasia bronco-pulmonar con fibrosis pulmonar es una complicación poco frecuente pero seria luego de la terapia crónica con Busulfan. El comienzo promedio de síntomas es 4 años después de la terapia (variando entre 4 meses a 10 años).

Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Infertilidad: Busulfan es un mutágeno y un clastógeno. En las pruebas *in vitro* causó mutaciones en *Salmonella typhimurium* y *Drosophila melanogaster*. Se han registrado aberraciones cromosómicas inducidas por el Busulfan *in vivo* (ratas, ratones, hamsters y humanos) e *in vitro* (células humanas y roedores).

Embarazo: la administración de Busulfan a embarazadas puede causar daños al feto. La administración de Busulfan durante el embarazo produjo cambios teratogénicos en las crías de los ratones, ratas y conejos. Algunas de las malformaciones y anomalías fueron alteraciones significativas en el sistema músculo-esquelético en el peso corporal adquirido y en la talla. En las ratas embarazadas, el Busulfan produjo esterilidad en las crías macho y hembra debido a la ausencia de células germinales en los testículos y en los ovarios. El solvente DMA puede también dañar al feto si se lo administra a una mujer embarazada. Si se administra BUSULFAN durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el suministro de BUSULFAN, deberá advertirse el peligro potencial que puede sufrir el feto. Deberá aconsejarse a las mujeres en edad de tener hijos que eviten quedar embarazadas.

PRECAUCIONES

Hematológicas: a la dosis recomendada de BUSULFAN, la mielosupresión profunda es universal y puede manifestarse como neutropenia, trombocitopenia, anemia o una combinación de éstas. Los pacientes deben ser monitoreados por signos de infección o sangrado locales o sistémicos. El estado hematológico de los pacientes debe ser evaluado

frecuentemente.

Información para pacientes: se debe explicar a los pacientes el riesgo aumentado de una segunda malignidad.

Test de laboratorio: los pacientes que reciben BUSULFAN deben ser monitoreados diariamente mediante un recuento de glóbulos completo, incluyendo un recuento diferencial y un recuento plaquetario cuantitativo, hasta que la implantación se haya demostrado.

Para detectar hepatotoxicidad, que puede anunciar el comienzo de una enfermedad hepática veno-oclusiva, deben evaluarse diariamente la transaminasa sérica, fosfatasa alcalina y bilirrubina hasta el día 28 de realizado el trasplante de médula ósea.

Interacciones medicamentosas: Itraconazol disminuye el clearance de Busulfán por hasta el 25% y puede producir un AUC >1500 µM·min en algunos pacientes. El fluconazol y el 5-HT3 antieméticos ondansetron y granisetron han sido utilizados con BUSULFAN.-

La fenitoína aumenta el clearance de Busulfán un 15% o más, posiblemente debido a la inducción de glutatión-S transferasa. Dado que los parámetros farmacocinéticos de BUSULFAN fueron estudiados en los pacientes tratados con fenitoína, el clearance de BUSULFAN a la dosis recomendada puede ser más bajo y la exposición más alta (AUC) en pacientes no tratados con fenitoína.-

Debido a que el Busulfán se elimina del cuerpo vía conjugación con la glutatión, el uso de paracetamol previo a (<72 horas) o junto con BUSULFAN puede reducir el clearance de busulfán en base a la característica conocida del paracetamol para disminuir los niveles de glutatión en sangre y tejidos.

Lactancia: no se conoce si la droga se elimina en la leche materna. Debido a que muchas drogas pueden liberarse en la leche materna y debido a la potencial tumorigenicidad demostrada por Busulfán en estudios a humanos y animales, deberá decidirse si se discontinúa la lactancia o la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.

Populación especial:

Niños: la seguridad y la eficacia de BUSULFAN en los niños no han sido establecidas. Se ha demostrado que el clearance de Busulfán es mayor en los niños que en los adultos. Esto ha marcado la necesidad de un régimen de dosificación alternativa para Busulfán oral en este tipo de pacientes. Los estudios están aún siendo realizados a fin de definir los parámetros farmacocinéticos de BUSULFAN en los niños. Actualmente, la dosis recomendada de BUSULFAN en los niños no ha sido definida.-

Anzianos: cinco de sesenta y un pacientes tratados en pruebas clínicas con BUSULFAN superaban la edad de 55 años (variando entre 57 y 64). Todos alcanzaron mieloablación e implantación.

Género, Raza: no se ha estudiado de manera adecuada la dosis justa de BUSULFAN de acuerdo al género o a la raza.

Insuficiencia renal: BUSULFAN no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: no se ha administrado BUSULFAN a pacientes con insuficiencia hepática.

Otros: Busulfán puede causar displasia celular en varios órganos. Anomalías citológicas tales como gigantismo, núcleo hiper cromático registrados en nódulos linfáticos, páncreas, tiroides, glándulas adrenales, hígado, pulmones y médula ósea. Esta displasia citológica puede ser suficientemente grave para causar dificultad en la interpretación de exámenes citológicos exfoliativos de los pulmones, vejiga, mama y cuello uterino.

REACCIONES ADVERSAS:

El tratamiento con Busulfán a la dosis recomendada y programada resultará en una mielosupresión profunda en el 100% de los pacientes, incluyendo granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, o una pérdida combinada de elementos formados de la sangre.

La información de reacciones adversas deriva principalmente del estudio clínico (N=61) de BUSULFAN y de la información obtenida para alta dosis de Busulfán oral condicionante en el marco de las pruebas randomizadas controladas identificadas mediante la revisión de la literatura.-

Cuadro 2: Resumen de la incidencia (>20%) de los Efectos Adversos No-Hematológicos a los 28 días del trasplante de médula ósea (TMO) en Pacientes que recibieron BUSULFAN antes del Trasplante Alogénico Hematopoyético de Células Progenitoras.

Efectos Adversos No- hematológicos	Porcentaje de Incidencia
EL CUERPO EN SU TOTALIDAD	
Fiebre	80
Dolores de cabeza	69

Astenia	51
Escalofríos	46
Dolores	44
Edema general	28
Reacción alérgica	26
Dolor en el pecho	26
Inflamación en la zona de la inyección	25
Dolor en la espalda	23
SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Taquicardias	44
Hipertensión	36
Trombosis	33
Vasodilatación	25
SISTEMA DIGESTIVO	
Náuseas	98
Estomatitis (Mucositis)	97
Vómitos	95
Anorexia	85
Diarrea	84
Dolor abdominal	72
Dispepsia	44
Constipación	38
Secueidad bucal	26
Desórdenes rectales	25
Aumento del tamaño del estómago	23
SISTEMA METABÓLICO Y NUTRICIONAL	
Hipomagnesemia	77
Hiperglucemia	66
Hipocalcemia	64
Hipocalcemia	49
Hiperbilirrubinemia	49
Edemas	36
Aumento de SGPT	31
Creatinina Aumentada	21
SISTEMA NERVIOSO	
Insomnio	84
Ansiedad	72
Vértigo	30
Depresión	23
SISTEMA RESPIRATORIO	
Rinitis	44
Desorden Pulmonar	34
Tos	30
Epistaxis	25
Disnea	25
PIEL Y SIMILARES	
Erupciones	57
Prurito	28

Incluye todos los efectos adversos informados sin importar la gravedad (grados de toxicidad 1 - 4)

Las siguientes secciones describen los efectos clínicamente importantes que ocurren en las pruebas clínicas de BUSULFAN, sin importar la atribución a la droga.

Hematológicos: En la dosis y en el programa indicados BUSULFAN produjo mielosupresión profunda en el 100% de los pacientes. Luego de la perfusión hematopoyética de células progenitoras, la recuperación de recuentos de neutrófilos a >500 células/mm³ ocurrió en el día 13 promedio cuando se administró el profiláctico G-CSF a la mayoría de los participantes en estudio. El número promedio de transfusiones plaquetarias por paciente en estudio fue 6, y el número promedio de transfusiones de glóbulos rojos en estudio fue 4. Se informó una prolongación en el tiempo de protrombina en un paciente (2%).

Gastrointestinales: Las toxicidades gastrointestinales fueron frecuentes y generalmente se las relacionó con la droga. Unas pocas fueron consideradas serias. Náusea leve o moderada ocurrieron en el 92% de los pacientes en la prueba clínica alométrica y vómitos leves o moderados ocurrieron en un 95% durante 28 días de ocurrido el trasplante de médula ósea; náusea severa en el 7%. La incidencia de vomitar durante la administración de BUSULFAN (entre los días 4 y 7 luego de ocurrido el trasplante de médula ósea) fue de 43% en la prueba clínica alométrica. Estomatitis de grado 3-4 se desarrolló en el 26% de los pacientes y esofagitis de grado 3 se desarrolló en el 2%. Diarrea de grado 3-4 se informó en el 5% de los participantes bajo estudio alométrico, mientras que diarrea leve o moderada ocurrió en el 75%. Constipación leve o moderada ocurrió en el 38% de los pacientes; íleo se desarrolló en el 8% y fue severo en el 2%. El cuarenta y cuatro por ciento (44%) de los pacientes informaron dispepsia leve o moderada. El dos por ciento (2%) de los pacientes experimentaron hematemesis leve. Pancreatitis se desarrolló en el 2% de los pacientes. Malestar rectal leve o moderado ocurrió en el 24% de los pacientes. Anorexia severa ocurrió en el 21% de los pacientes

y fue leve o moderada en el 64%.

Hepáticos: Hiperbilirrubinemia ocurrió en el 40% de los pacientes en la prueba trasplante de médula ósea alométrica. Hiperbilirrubinemia de grado 3 ocurrió en el 30% de los pacientes dentro de los 28 días del trasplante y fue considerada una amenaza para la vida en el 5% de estos pacientes. Se relacionó la hiperbilirrubinemia con la enfermedad injerto-contrahuésped en 6 pacientes y con la enfermedad hepática veno-oclusiva en 5 pacientes. Los aumentos de GPT sérica de grado 3 ocurrieron en el 7% de los pacientes. Los aumentos de fosfatasa alcalina fueron leves o moderados en el 15% de los pacientes. Ictericia leve o moderada se desarrolló en el 12% de los pacientes, y hepatomegalia leve o moderada se desarrolló en el 6%.

Enfermedad hepática veno-oclusiva: La enfermedad hepática veno-oclusiva (EHVO) es una complicación potencial reconocida de la terapia de condicionamiento previo al trasplante. Cinco de 61 (8%) de los pacientes tratados en el estudio alométrico desarrollaron EHVO y fue fatal en 2/5.

Enfermedad Injerto-contrahuésped: la enfermedad Injerto-contrahuésped se desarrolló en el 18% de los pacientes (11/61) que recibieron trasplantes alométricos; fue severa en el 3%, y leve o moderada en el 15%. Hubo 3 muertes (el 5%) atribuibles al EICH.

Edemas: El setenta y nueve por ciento (79%) de los pacientes mostraron algunas formas de edema, hipervolemia, o aumento de peso; todos los efectos se informaron como leves o moderados.

Infección/Fiebre: El cincuenta y un por ciento (51%) de los pacientes experimentaron uno o más episodios de infección. La neumonía fue fatal en un paciente (el 2%) y una amenaza para la vida en el 3% de los pacientes. La fiebre se informó en el 80 % de los pacientes; fue leve o moderada en el 78% y severa en el 3%. El cuarenta y seis por ciento (46%) de los pacientes experimentaron escalofríos.

Cardiovasculares: Taquicardias leves o moderadas se informaron en el 44% de los pacientes. En 7 pacientes (11%) se informó primero durante la administración de BUSULFAN. Entre otras anomalías cardíacas, todas ellas leves o moderadas, se incluyen: arritmia (5%), fibrilación atrial (2%), extrasístoles ventriculares (2%), y tercer grado de obstrucción cardíaca (2%). Trombosis leve o moderada ocurrió en el 33% de los pacientes, y todos los episodios fueron relacionados con el catéter venoso central. Hipertensión se informó en el 36% de los pacientes y fue de Grado 3 en el 7%. Hipotensión ocurrió en el 11% de los pacientes y fue de Grado 3 en el 3%. Se informó vasodilatación leve (enrojecimiento de la cara) en el 25% de los pacientes. Otros efectos cardiovasculares fueron cardiomegalia (5%), anomalía ECG leve (2%), fallas en el lado izquierdo del corazón de Grado 3 en un paciente (2%), y efusión del pericardio moderada (2%). Estos efectos se informaron principalmente en la etapa post-cidofosfamida.

Pulmonares: Disnea leve o moderada ocurrió en el 25% de los pacientes y fue severa en el 2%. Un paciente (2%) experimentó hiperventilación severa; y en otros 2 (3%) pacientes fue leve o moderada. Rinitis leve y tos leve o moderada se informaron en el 44% y en el 28% de los pacientes, respectivamente. Casos de epistaxis leve se informaron en el 25%. Tres pacientes (5%) del estudio alométrico desarrollaron hemorragia alveolar documentada. Todos necesitaron asistencia respiratoria mecanizada y todos murieron. Fibrosis intersticial no-específica se encontró en las biopsias en cuña realizadas con toracoscopia asistida de video en un paciente del estudio alométrico que luego murió debido a una falla respiratoria a los 98 días luego de ocurrido el trasplante de médula ósea. Otros casos pulmonares, informados como leves o moderados, fueron faringitis (18%), hipo (18%), asma (8%), atelectasis (2%), efusión pleural (3%), hipoxia (2%), hemoptitis (3%), y sinusitis (3%).

Neurológicos: Los efectos adversos más informados del sistema nervioso central fueron insomnio (84%), ansiedad (75%), vértigo (30%), y depresión (23%). La gravedad fue leve o moderada salvo por un paciente (1%) que experimentó insomnio severo. Un paciente (1%) desarrolló hemorragia cerebral amenazante para la vida y estado de coma como un efecto terminal seguido de fallas en los distintos órganos después de EHVO. Otros efectos considerados severos fueron delirio (2%), fatiga (2%) y encefalopatía (2%). El índice total de confusión fue 11%, y se informó que el 5% de los pacientes experimentaron alucinaciones. El paciente que desarrolló delirio y alucinaciones en el estudio alométrico tuvo comienzo de confusión al finalizar la inyección de Busulfán. La incidencia total de letargo en la prueba clínica alométrica de Busulfán fue 7% y se informó somnolencia en el 2%. Un paciente (2%) tratado en un estudio de trasplante autólogo experimentó un ataque mientras recibía cidofosfamida, independientemente del tratamiento profiláctico con fenitoína.

Renales: La creatinina aumentó en forma leve o moderada en el 21 % de los pacientes. Se registró un aumento de la urea en el 3% de los pacientes y a un nivel de grado 3 en el 2%. Siete por ciento de los pacientes experimentó disuria, 15% oliguria, y 8% hematuria. Hubo 4 (7%) casos de cistitis hemorrágica en la prueba clínica alométrica.

Piel: Se informaron casos de erupciones (57%) y de prurito (28%); ambas condiciones fueron en su mayoría leves. Alopecia leve en el 15% de los pacientes y moderada en el 2%. Se informaron erupciones vesiculares en el 10% y erupciones maculopapulares leves o moderadas en el 8%. Se informaron erupciones vesículo-ampollares en el 10%. Y dermatitis exfoliativa en el 5%. Se informó eritema nodoso en el 2%, acné en el 7%, y decoloración de la piel en el 8%.-

Metabólicas: Se observó hiperglucemia en el 67% de los pacientes y se informó grado 3 de hiperglucemia en el 15%. Hipomagnesemia leve o moderada en el 77% de los pacientes; hipocalcemia leve o moderada en el 62% y severa en el 2%; hipocalcemia leve o moderada en el 46% y severa en el 3%; hipofosfatemia leve o moderada en el 17%; y se informó hiponatremia en el 2%.-

Otros: Otros efectos informados incluyeron dolores de cabeza (leves o moderados 64%, severos 5%), dolores abdominales (leves o moderados 69%, severos 3%), astenia (leves o moderados 49%, severos 2%), dolores no especificados (leves o moderados 43%, severos 2%), reacciones alérgicas (leves o moderados 24%, severas 2%), inflamación en la zona de la inyección (leve o moderada 25%), dolor en la zona de la inyección (leve o moderada 15%), dolor de pecho (leve o moderado 26%), dolor de espalda (leve o moderado 23%), migraña (leve o moderada 16%), artralgia (leve o moderada 13%), y desórdenes auditivos en el 3%.

Muertes: Hubo dos casos de muerte luego de los 28 días luego del trasplante de médula ósea en el marco del trasplante alométrico y otras seis muertes a los 29 días.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se conoce otro antídoto para BUSULFAN que el trasplante hematopoyético de células progenitoras. En ausencia de trasplante hematopoyético de células progenitoras, la dosificación recomendada para BUSULFAN sería una sobredosis de Busulfán. El principal efecto tóxico es hipoplasia/aplasia medular y pancitopenia profundas, pero puede afectarse el sistema nervioso central, el hígado, los pulmones y el tracto gastrointestinal. El estado hematológico debe ser estrictamente monitoreado y deben tomarse medidas de apoyo activas según prescripción médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4662-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

BUSULFAN VARIFARMA deben conservarse en condiciones refrigeradas entre 2°C - 8°C. BUSULFAN VARIFARMA diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% para inyección o Dextrosa al 5% para inyección, se establece a temperatura ambiente (25°C) hasta 8 horas pero la perfusión debe realizarse dentro de ese tiempo. BUSULFAN diluida en Cloruro de Sodio al 0.9% para inyección se establece en condiciones refrigeradas (2°C - 8°C) durante 12 horas pero la perfusión debe hacerse en ese lapso.-

Presentaciones: Envases conteniendo 1 y 8 frascos ampolla.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta"

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

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica



VARIFARMA