

BUSULFAN VARIFARMA

BUSULFAN

Solución Inyectable

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:
Busulfán.....60 mg
N,N-dimetilacetamida.....3,3 ml
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 alógico hematopoyético de células progenitoras en el uso de drogas de quimioterapia y en el trato de pacientes con pancytopenia 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-butane-diol, dimetilacetónico. BUSULFAN VARIFARMA inyectable está pensado para ser administrado en forma endovenosa. Se presenta como solución limpida, 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 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{CH}_3$ y 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 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.

FARMACOCLÍNICA
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 metanolulfonato 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

En adultos

Los datos de seguridad y eficacia de busulfán en combinación con ciclofosfamida, como tratamiento previo al TCPH autólogo o alógico convencional, provienen de dos estudios clínicos: Estudio clínico 1 y estudio clínico 2. Se realizaron dos ensayos fase II prospectivos, de una sola rama, no controlados, abiertos, en pacientes que sufrieron 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 refractorio 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 mieloblastosis, 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 x 10⁹/l fue de 13 días (intervalo: 9-29 días) en los pacientes de alotrasplante (Estudio clínico 1) y de 10 días (intervalo: 8-19 días) en los pacientes de autotrasplante (Estudio clínico 2). 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 período, 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 alógico 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 x 10⁹/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 posttrasplante.

Busulfán en combinación con fludarabina

En adultos

Los datos de seguridad y eficacia de busulfán en combinación con fludarabina como tratamiento previo al TCPH alógico proviene de una revisión de la literatura de 7 estudios publicados en 731 pacientes con neoplasia mieloide y linfocítica 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 mieloblastosis 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 mantuvo 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.

Distribución

El volumen terminal de distribución Vz estuvo comprendido entre 0,62 y 0,85 l/kg. Los valores de concentración de busulfán en el líquido celofarquideo 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 demuestra 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 (AUC) de busulfán por vía intravenosa dentro de la ventana terapéutica no se ve modificada y el objetivo alcanzado es similar entre ambos esquemas.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La bibliografía sobre busulfán hace pensar que existe una AUC 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 AUC inferiores al límite superior de AUC (1.500 $\mu\text{mol/L}$ minuto); al menos el 80% se encontró en la ventana terapéutica prevista (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$ minuto). Se alcanzó una tasa similar en la exposición diaria de 3,2 mg/kg de busulfán intravenoso una vez al día.

Grupos de población especiales

Insuficiencia hepática

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 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg en niños de < 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,24 a 2,5 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, permite que más del 70% hasta el 90% de niños de > 9 kg alcancen la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$ minuto). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg indicando 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 AUC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; p. ej. un 20% cada uno de < 900 > 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.

Se ha establecido una variación continua del aclaramiento en un rango comprendido entre 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg en niños de < 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,24 a 2,5 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, permite que más del 70% hasta el 90% de niños de > 9 kg alcancen la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$ minuto). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg indicando 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 AUC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; p. ej. un 20% cada uno de < 900 > 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.

Se ha establecido una variación continua del aclaramiento en un rango comprendido entre 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg en niños de < 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,24 a 2,5 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, permite que más del 70% hasta el 90% de niños de > 9 kg alcancen la ventana terapéutica (900-1.500 $\mu\text{mol/L}$ minuto). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg indicando 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 AUC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; p. ej. un 20% cada uno de < 900 > 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.

Se ha establecido una variación continua del aclaramiento en un rango comprendido entre 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg en niños de < 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,24 a 2,5 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, permite que más del 70% hasta el 90% de niños de >

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 hay una observación ninguna interacción cuando se combina busulfán con fluconazol (agente antifúngico). Los estudios publicados en adultos describen que la administración del analgésico cetoferonida 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.

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.

Se han observado aumentos de la exposición al busulfán cuando se administran de manera concomitante busulfán y deferasirox. Aún no se conoce completamente el mecanismo responsable de la interacción. Se recomienda monitorizar con regularidad las concentraciones plasmáticas de busulfán y, si fuera necesario, ajustar la dosis de busulfán en los pacientes que están siendo tratados o han sido recientemente tratados con deferasirox.

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 en 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.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 tumorigenógeno 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 criopreservación 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.

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 alógénico.

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 citopenia: leucopenia 96%, trombocitopenia 94%, y anemia 88%. La mediana del tiempo hasta alcanzar neutropenia fue de 4 días tanto en pacientes autólogos como alógénicos. La mediana de la duración de la neutropenia fue de 6 días para los pacientes autólogos y de hasta 9 días para los pacientes alógénicos.

Trastornos del sistema inmunológico: Los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped fueron recopilados en el estudio clínico 1 (alógénicos) (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 se notificó como crónica 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 estos, 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 graves 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 pacientes alógénicos (resultado mortal en 2 pacientes) y en el 2,5% (1/42) de los pacientes autólogos. 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 8 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 alotransplante (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 se notificó como crónica solo cuando era causa de muerte: un paciente murió a los 13 meses del trasplante.

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 autortransplantes y de los alotransplantes, 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 podrían ser atribuibles a 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 dental

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 $<1/10$), pocas ($\geq 1/1,000$ 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 órganos y la frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Infecções e infestações	Rinitis	Faringitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Trombocitopenia	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica			
Trastornos endocrinos			Hipogonadismo**	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hiperglucemia	Hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Depresión	Confusión	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo	Convulsiones	
Trastornos oculares			Catarata	
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Arritmia	Extrasistoles ventriculares	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma	
Exploraciones complementarias				
Trastornos hepátobiliares				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Trastornos renales y urinarios				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Exploraciones complementarias				
Trastornos psiquiátricos				
Trastornos del sistema nervioso				
Trastornos oculares				
Trastornos cardíacos				
Trastornos vasculares				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Exploraciones complementarias				
Trastornos hepátobiliares				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Trastornos renales y urinarios				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Exploraciones complementarias				
Trastornos psiquiátricos				
Trastornos del sistema nervioso				
Trastornos oculares				
Trastornos cardíacos				
Trastornos vasculares				
Trastornos respiratorios,				

torácicos y mediastínicos	Tos	Hipo	respiratoria		intersticial**
</tbl_header