FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Busulfano Aspen 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de busulfano.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 92,5 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos blancos, con cubierta pelicular, redondos, biconvexos, grabados con "GX EF3" en una cara y "M" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Busulfano Aspen está indicado en el tratamiento paliativo de la fase crónica de la leucemia granulocítica crónica.

Busulfano Aspen es eficaz a la hora de conseguir una remisión prolongada en policitemia vera, especialmente en caso de trombocitosis marcada.

Busulfano Aspen puede ser muy útil en determinados casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posologia

Busulfano Aspen se administra generalmente en ciclos o continuamente. Se debe ajustar la dosis para cada paciente individual bajo un estricto control clínico y hematológico. Si un paciente requiere una dosis diaria media inferior al contenido disponible de Busulfano Aspen, ésta se puede alcanzar dejando uno o más días sin administrar busulfano entre los días de tratamiento. Los comprimidos no deben ser divididos (ver sección 6.6).

Pacientes obesos

En pacientes obesos debe considerarse una dosificación teniendo en cuenta la superficie corporal o el peso corporal ideal ajustado (ver sección 5.2).

Para detalles completos de los esquemas de tratamiento, consultar la literatura pertinente.

Leucemia granulocítica crónica

Inducción en adultos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Normalmente se inicia el tratamiento tan pronto como se diagnostica la enfermedad.

La dosis es de 0,06 mg/kg/día, con un máximo diario inicial de 4 mg, que se puede administrar en una sola toma.

Existe una variada respuesta individual a Busulfano Aspen y en una pequeña proporción de pacientes la médula ósea puede ser extremadamente sensible. (Ver sección 4.4).

El recuento sanguíneo tiene que ser controlado al menos una vez a la semana durante la fase de inducción y puede ser de utilidad representar los resultados de los recuentos gráficamente en papel semilogarítmico.

La dosis debe incrementarse sólo si la respuesta no es adecuada después de tres semanas.

Se debe continuar el tratamiento hasta que el recuento leucocitario total haya disminuido hasta entre 15 y 25 x 10^9/L (normalmente 12 a 20 semanas). Llegado este punto, el tratamiento puede ser interrumpido, tras lo cual puede tener lugar una nueva disminución del recuento leucocitario en las siguientes dos semanas.

La continuación del tratamiento a la dosis de inducción después de este momento o después de una disminución del recuento plaquetario a valores por debajo de 100 x 10^9/L puede implicar un riesgo significativo de aplasia prolongada, posiblemente irreversible, de la médula ósea.

Mantenimiento en adultos

Se puede llegar a controlar la leucemia durante largos periodos sin el tratamiento posterior a base de Busulfano Aspen. Se suelen administrar ciclos adicionales cuando el recuento leucocitario aumenta hasta 50 x 10^9/L, o cuando vuelven a aparecer los síntomas.

Algunos médicos prefieren administrar una terapia continua de mantenimiento. El tratamiento continuo resulta más práctico cuando las remisiones no mantenidas duran poco tiempo.

El objetivo es mantener el recuento leucocitario entre 10-15 x 10^9/L, debiendo realizarse recuentos sanguíneos, al menos, cada 4 semanas. La posología normal de mantenimiento es de 0,5-2 mg/día, pero los requerimientos individuales pueden ser mucho menores. Si un paciente requiere una dosis diaria media inferior al contenido de un comprimido, la dosis de mantenimiento se puede ajustar dejando uno o más días sin administrar busulfano entre los días de tratamiento.

NOTA:- Se deben emplear dosis inferiores de Busulfano Aspen si se administra junto con otros agentes citotóxicos (Ver también secciones 4.5 y 4.8).

Población pediátrica

La leucemia granulocítica crónica raramente aparece en el grupo de pacientes de edad pediátrica.

Busulfano puede utilizarse para tratar la enfermedad cromosoma Filadelfia positivo (Ph' positivo). Sin embargo, la variante juvenil Ph' negativo apenas responde al tratamiento.

Policitemia vera

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis habitual es de 4 a 6 mg/día, de manera continua durante 4 a 6 semanas, controlando especialmente el recuento sanguíneo, en particular el recuento plaquetario.

Se administran más ciclos cuando aparecen recaídas; de manera alternativa, puede realizarse una terapia de mantenimiento, administrándose la mitad de la dosis de inducción aproximadamente.

Si se controló en un primer momento la policitemia mediante venosección, se podrán administrar ciclos de Busulfano Aspen de corta duración únicamente para controlar el recuento plaquetario.

Mielofibrosis

La dosis inicial habitual es de 2 a 4 mg/día.

Se requiere un control hematológico cauteloso por la extremada sensibilidad que presenta la médula ósea en estas condiciones.

Trombocitemia Esencial

La dosis habitual es de 2 a 4 mg por día.

Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que el recuento total de leucocitos caiga por debajo de 5 x 10^9/L o que el recuento plaquetario sea inferior a 500 x 10^9/L.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Busulfano es un agente citotóxico activo que sólo debe utilizarse bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

La inmunización utilizando vacunas con organismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con organismos vivos.

Se debe interrumpir la administración de Busulfano Aspen en caso de que se desarrolle toxicidad pulmonar (ver sección 4.8).

En general, no se debe administrar Busulfano Aspen junto con o poco después de sesiones de radioterapia.

Busulfano Aspen es ineficaz una vez que se ha producido la transformación del blasto.

Si se precisa anestesia en pacientes con posible toxicidad pulmonar, se deberá mantener la concentración de oxígeno inspirado tan baja como sea posible en términos de seguridad, así como prestar una atención especial al control respiratorio durante el post-operatorio.

Es posible que los pacientes con leucemia granulocítica crónica presenten hiperuricemia y/o hiperuricosuria y, esto deberá ser corregido antes de empezar el tratamiento con Busulfano Aspen. Durante el tratamiento,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

se deberán prevenir tanto la hiperuricemia como el riesgo de nefropatía causada por ácido úrico durante el tratamiento mediante una adecuada profilaxis, que incluye hidratación adecuada y el uso de alopurinol.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, debido a que busulfano se excreta en orina moderadamente, no se recomienda realizar una modificación de la dosis en estos pacientes. No obstante, se recomienda precaución.

Busulfano no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Puesto que busulfano se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución cuando se utilice busulfano en pacientes con insuficiencia hepática previa, especialmente en aquellos con insuficiencia hepática grave.

Tratamiento a dosis recomendadas
Los pacientes que estén siendo tratados con la dosis convencional de busulfano e itroconazol o metronidazol deberán ser sometidos a control por si presentan síntomas de toxicidad al busulfano. Cuando se usen estos agentes con busulfano se recomienda controlar semanalmente los recuentos sanguíneos (véase la sección 4.5).

Tratamiento a altas dosis (utilizado para el trasplante de células del sistema hematopoyético)
Busulfano se ha utilizado a altas dosis como tratamiento de acondicionamiento previo al transplante de células hematopoyéticas progenitoras.

Si se prescriben altas dosis de Busulfano Aspen, se deberá administrar al paciente una terapia profiláctica anticonvulsivante, siendo preferible una benzodiazepina a una fenitoína (ver secciones 4.5 y 4.8).

La administración conjunta de itraconazol o metronidazol con altas dosis de busulfano se ha asociado con un aumento del riesgo de toxicidad debida a busulfano (ver sección 4.5). No se recomienda la administración conjunta de metronidazol y busulfano a dosis altas. La administración de itraconazol con busulfano a dosis altas debería realizarse según el criterio del médico y debería basarse en la valoración de la relación riesgo/beneficio.

La enfermedad hepática venooclusiva es una complicación grave que se puede producir durante el tratamiento con busulfano. 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 4.8).

Se ha observado una baja incidencia del trastorno hepático veno-oclusivo y otras toxicidades relacionadas con el régimen, en pacientes tratados con altas dosis de Busulfano Aspen y ciclofosfamida, cuando la primera dosis de ciclofosfamida ha sido retrasada más de 24 horas con respecto a la última dosis de busulfano.

Monitorización
Busulfano provoca mielosupresion, se prestará especial atención al control del recuento sanguíneo durante todo el tratamiento para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea (ver sección 4.8)

Manejo seguro de los comprimidos de Busulfano Aspen

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ver sección 6.6.

Mutagenicidad

Se han notificado varias anomalías cromosómicas en células de pacientes que recibieron busulfano.

Carcinogenicidad

En base a las pruebas de corta duración, busulfano se ha clasificado como un agente potencialmente carcinogénico por la IARC.

La Asociación Mundial de la Salud ha establecido la existencia de una relación causal entre la exposición a busulfano y el cáncer.

Se ha observado displasia epitelial generalizada en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con busulfano, asemejándose algunos de los cambios a lesiones precancerosas.

Se han detectado algunos tumores malignos en pacientes que recibieron busulfano.

Cada día aumenta la evidencia de que busulfano, al igual que otros agentes alquilantes, es leucemógeno. En un estudio prospectivo controlado, en el que se administró durante 2 años un tratamiento a base de busulfano como adyuvante a la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón, el seguimiento a largo plazo puso de manifiesto una mayor incidencia de leucemia aguda en este grupo comparado con el grupo que recibió placebo. No obstante, la incidencia de tumores sólidos no aumentó.

Aunque la leucemia aguda forme parte probablemente de la historia natural de la policitemia vera, la administración prolongada de agentes alquilantes puede incrementar la incidencia.

Debido al potencial carcinogénico que presenta, se debe prestar una atención especial mientras se utilice Busulfano Aspen en el tratamiento de policitemia vera y trombocitemia esencial. Se debe evitar el uso de Busulfano Aspen en pacientes jóvenes o asintomáticos en estas indicaciones. Si se considerara necesario administrar el fármaco, se mantendrían sesiones de tratamiento lo más cortos posible.

Ovogénesis y espermatogénesis
Busulfano interfiere con la ovogénesis y la espermatogénesis. Puede provocar esterilidad en ambos sexos. Se debe informar a los hombres tratados con busulfano sobre la conservación del semen antes de iniciar el tratamiento (ver Sección 4.6).

Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos (ver sección 4.4)

Los efectos de otros citotóxicos que provocan toxicidad pulmonar pueden sumarse a los de busulfano (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes pediátricos a los que se administró la pauta de tratamiento Busulfano-Melfalán, se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

La administración de fenitoína en pacientes que reciben Busulfano Aspen a dosis elevadas puede originar una disminución del efecto mieloablativo.

Se han comunicado casos en pacientes que recibían altas dosis de busulfano que la administración conjunta de itraconazol disminuye el aclaramiento de busulfano en aproximadamente un 20%, con el correspondiente aumento de los niveles plasmáticos de busulfano. Fluconazol no modifica el aclaramiento de busulfano (ver sección 4.4). En combinación con metronidazol (1200 mg administrados en tres dosis al día de 400 mg) los valores de busulfan se incrementan en aproximadamente un 80 % (véase la sección 4.4). Por tanto, se ha notificado que la administración de dosis elevadas de busulfano en combinación con itraconazol o metronidazol puede asociarse a un aumento del riesgo de toxicidad al busulfano (ver sección 4.4). Los pacientes que son tratados con esta combinación deben ser vigilados estrechamente por la posible toxicidad a busulfano.

Se ha observado una incidencia reducida de trastorno hepático veno-oclusivo y otras toxicidades relacionadas con el régimen en pacientes tratados con busulfano a dosis altas, junto a ciclofosfamida, si la primera dosis de ciclofosfamida se retrasa más de 24 horas después de la última dosis de busulfano (ver sección 4.4).

Debido a que el paracetamol disminuye los niveles de glutationa disponibles en la sangre y los tejidos, el aclaramiento de busulfano puede disminuir cuando ambos principios activos se administran de forma conjunta.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Al igual que con otros citotóxicos, se deben aconsejar las medidas anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de los miembros de la pareja esté siendo tratado con Busulfano Aspen.

Se debe evitar el uso de Busulfano Aspen siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Se debe valorar en cada caso individual el potencial riesgo para el feto frente al beneficio esperado para la madre.

Se han notificado algunos casos de anomalías congénitas, si bien no necesariamente atribuibles a busulfano, y crecimiento intrauterino alterado que pudiera relacionarse con exposición al fármaco durante el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, también se han notificado muchos casos de recién nacidos aparentemente normales tras haber sido expuestos a busulfano en el útero, incluso durante el primer trimestre.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios en animales tratados con busulfano muestran toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Lactancia

Se desconoce si Busulfano Aspen o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. Por ello, se sugiere que las madres que estén siendo tratadas con Busulfano Aspen no amamanten a sus hijos.

Fertilidad

Busulfano puede provocar la supresión de la función ovárica y amenorrea en mujeres y la supresión de espermatogénesis en hombres. Puede causar esterilidad en ambos sexos. En mujeres, busulfano puede provocar fallo ovárico severo y persistente, que incluso impidió la aparición de la pubertad en niñas y preadolescentes a altas dosis. También puede provocar esterilidad, azoospermia y atrofia testicular en varones tratados con busulfano (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información disponible sobre el efecto de busulfano sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Para este medicamento no existe documentación clínica actualizada que pueda ser utilizada como apoyo para determinar la frecuencia de efectos adversos. Los efectos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se ha administrado en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de las frecuencias:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Efectos secundarios**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia secundaria a quimioterápia de oncología (ver sección 4.4: Carcinogenicidad)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea relacionada con la dosis, que se manifiesta con leucopenia y especialmente trombocitopenia
	Raras	Anemia aplástica
Trastornos del sistema nervioso	Raras	A dosis elevadas: convulsiones (ver secciones 4.4 y 4.5)
	Muy raras	Miastenia grave

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos oculares	Raras	Alteración del cristalino y cataratas (que pueden ser bilaterales) adelgazamiento de la córnea (indicado después de un trasplante de médula ósea precedido de la administración con dosis elevadas de busulfano)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	A dosis elevadas: taponamiento cardíaco en pacientes con talasemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	A dosis elevadas: síndrome de neumonía idiopática
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial tras un tratamiento de dosis convencional de larga duración
	No conocida	Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	A dosis elevadas: náuseas, vómitos, diarreas, úlcera bucal
	Raras	A dosis convencionales: náuseas, vómitos, diarreas, úlcera bucal, que posiblemente puedan mejorar mediante la administración de tomas separadas. Sequedad bucal
	No conocida	Hipoplasia dental
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	A dosis elevadas: hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad hepática venooclusiva (ver secciones 4.4 y 4.5) y fibrosis biliar con atrofia hepática y necrosis hepática
	Raras	Ictericia y función hepática anormal, a dosis convencionales. Fibrosis biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia a dosis elevadas. Hiperpigmentación de la piel (ver también Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración)
	Raras	Alopecia a dosis convencionales, reacciones cutáneas que incluyen urticaria, eritema multiforme, eritema nudoso, porfiria no aguda, erupciones, sequedad de piel y fragilidad cutánea con queilosis anhídrica completa.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Síndrome de Sjögren
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras	Lesiones cutáneas por radiación aumentan en pacientes tratados con radioterapia tras dosis elevadas de busulfano
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	A dosis elevadas: cistitis hemorrágica en combinación con ciclofosfamida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	A altas dosis supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos en pacientes premenopáusicas; fallo ovárico severo y persistente, que incluso impidió la aparición de la pubertad en niñas y preadolescentes a altas dosis. Esterilidad, azoospermia y atrofia testicular en varones tratados con busulfano
	Poco frecuentes	Supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos en pacientes premenopáusicos a dosis convencionales.
	Muy raras	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Displasia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han comunicado casos de anemia aplásica (a veces irreversible), a menudo después de largos tratamientos con dosis convencionales de busulfano y también con altas dosis de busulfano.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

La toxicidad pulmonar tras el tratamiento con dosis recomendadas o altas, normalmente aparece acompañada de tos no específica y no productiva, disnea e hipoxia con evidencia de fisiología pulmonar anormal. Es posible que la radioterapia posterior pueda aumentar la lesión pulmonar subclínica provocada por busulfano. Otros agentes citotóxicos pueden originar efectos tóxicos aditivos a nivel pulmonar (ver sección 4.5). Una vez se ha establecido la toxicidad pulmonar, el pronóstico es adverso, a pesar de la retirada del busulfano y existen pocas pruebas sobre la utilidad de los corticosteroides.

El síndrome de neumonía idiopática es una neumonía difusa no infecciosa que normalmente aparece después de tres meses de tratamiento con altas dosis de busulfano previo al trasplante hematopoyetico alogénico o autogénico. En algunos casos también puede detectarse hemorragia alveolar difusa tras realizar un broncolavado. La radiografía de tórax o tomografía axial computerizada (TAC) muestra infiltraciones focales difusas o no específicas y la biopsia muestra neumonía intersticial y daño alveolar difuso y en algunos casos fibrosis.

La neumonía intersticial puede ocurrir tras la administración de dosis recomendadas y puede derivar a fibrosis pulmonar. Esto sucede normalmente tras el tratamiento prolongado durante varios años.
El comienzo suele resultar insidioso, aunque también puede ser agudo. Las características histológicas incluyen cambios atípicos en el epitelio alveolar y bronquiolar y la presencia de células gigantes con grandes núcleos hipercromáticos. La patología pulmonar puede complicarse por la aparición de infecciones concurrentes. Se han notificado casos de osificación pulmonar y de calcificación distrófica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos hepatobiliares

No se considera que busulfano sea significativamente hepatotóxico a las dosis terapéuticas recomendadas. Sin embargo, un estudio retrospectivo de los informes post-mortem de los pacientes que habían recibido dosis bajas de busulfano durante, por lo menos, dos años, como parte del tratamiento de la leucemia granulocítica crónica, pusieron de manifiesto la existencia de fibrosis sinusoidal centrolobular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

La hiperpigmentación, ocurre especialmente en pacientescon tez oscura. Las zonas del cuerpo más afectadas suelen ser cuello, tronco superior, pezones, abdomen y pliegues palmares. Esto puede ocurrir como parte de un síndrome clínico (ver Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En muy raras ocasiones se notificó recuperación de la función ovárica durante el tratamiento continuo.

Estudios en animales tratados con busulfano muestran toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Síndrome clínico (debilidad, fatiga intensa, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos e hiperpigmentación de la piel) que se asemeja a insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), pero sin que haya evidencia bioquímica de supresión suprarrenal ni de hiperpigmentación de las mucosas ni de alopecia. (Ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo). Observado en algunos casos tras terapia prolongada con busulfano. En algunos casos el síndrome clínico ha desaparecido con la retirada del busulfano.

Se han observado numerosos cambios histológicos y citológicos en pacientes tratados con busulfano, incluyendo displasia generalizada que afecta al epitelio del cuello del útero o de los bronquios, así como a otros epitelios. Según la mayoría de los informes se relaciona con el tratamiento de larga duración, si bien en tratamientos de corta duración a dosis altas también se han observado anomalías transitorias en el epitelio.

Las displasias producidas raramente por busulfano en diferentes órganos pueden dificultar la interpretación de exámenes citológicos de pulmón, vejiga, mama y cuello uterino.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

La toxicidad limitante de dosis de busulfano en el hombre es la mielosupresión (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El principal efecto tóxico de una sobredosis crónica es la depresión de la médula ósea y la pancitopenia.

Tratamiento

No existe antídoto conocido. Debe considerarse la diálisis en el tratamiento de la sobredosis ya que hay un informe positivo de diálisis del busulfano.

Se debe administrar un tratamiento de apoyo adecuado mientras se manifiesten los efectos tóxicos hematológicos

Puesto que busulfano se metaboliza a través de la conjugación con glutatión, se puede considerar la administración de glutatión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, alquilsulfonatos, código ATC: L01AB01.

Mecanismo de acción

Busulfano (1,4-butanodiol-dimetanosulfonato) es un agente alquilante bifuncional. Se cree que la unión al ADN está implicada en su mecanismo de acción, habiéndose aislado derivados diguanilo. Sin embargo, no se han demostrado de manera concluyente los enlaces intracatenarios.

No está claramente determinada la base por la que el busulfano tiene un efecto selectivo sobre la granulocitopoyesis. Aunque no tiene efecto curativo, busulfano es muy eficaz en la reducción de la masa granulocítica total, aliviando los síntomas de la enfermedad y mejorando el estado clínico del paciente. Se ha visto que busulfano es superior a la radiación esplénica a juzgar por los tiempos de supervivencia y los niveles de hemoglobina y es eficaz en el control del tamaño del bazo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de busulfano administrado por vía oral muestra gran variabilidad intra-individual, desde 47% hasta 103% (80% de media) en adultos.

El área bajo la curva (AUC) y el pico de las concentraciones plasmáticas (C_{max}) de busulfano han mostrado ser dosis-dependientes linealmente. Tras la administración de una dosis única de 2 mg de busulfano por vía oral, el AUC y Cmax de busulfano fueron 125±17 nanogramos.h/ml y 28± 5 nanogramos/ml respectivamente.
Se ha comunicado un desfase de tiempo entre la administración de busulfano y su detección en plasma de hasta dos horas.

Tratamiento a altas dosis
Se valoró el fármaco tanto mediante técnicas de cromatografía gas-líquido con detector de captura electrónica, como mediante cromatografía de líquidos (HPLC).

Tras la administración de dosis altas de busulfano (1 mg/kg cada 6 horas durante 4 días), el AUC y la Cmax en adultos son altamente variables pero se ha comunicado ser de 8.260 nanogramos.h/ml (intervalo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

desde 2.484 hasta 21.090) y 1.047 nanogramos.h/ml (intervalo desde 295 hasta 2.558) respectivamente, cuando son medidos por HPLC y 6135 nanogramos.h/ml (intervalo desde 3.978 hasta 12.304) y 1.980 nanogramos.h/ml (intervalo desde 894 hasta 3800) respectivamente, utilizando cromatografía de gases.

Distribución

Se ha comunicado que busulfano tiene un volumen de distribución de 0,64 ± 0,12 l/kg en adultos.

Se ha observado que busulfano administrado a dosis altas alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR) a unas concentraciones comparables a las plasmáticas, con una relación media LCR: plasma de 1,3 : 1. Se ha determinado una relación de distribución del busulfano en saliva:plasma de 1,1 : 1.

El nivel de unión reversible de busulfano a proteínas plasmáticas es variable, siendo insignificante o aproximadamente un 55%. Se ha detectado unión irreversible del fármaco a células sanguíneas y a proteínas plasmáticas en un 47% y un 32%, respectivamente.

El metabolismo de busulfano incluye una reacción con glutation que sucede a nivel hepático y es mediada por la glutation-S-transferasa.

Biotransformación

El metabolismo de busulfano incluye una reacción con glutatión que sucede a través del hígado y es mediada por la glutation-S-transferasa.

En pacientes que han sido tratados con dosis altas de busulfano se han identificado los siguientes metabolitos en la orina: 3-hidroxisulfolano, 1-óxido-tetrahidrotiofeno y sulfolano.

Eliminación

Busulfano tiene un valor medio de semivida de eliminación de entre 2,3 y 2,8 h. Los pacientes adultos han demostrado un aclaramiento de busulfano de 2,4 a 2,6 ml/min/Kg. Se ha demostrado que la semivida de eliminación de busulfano disminuye con dosis repetidas, esto hace pensar que busulfano aumenta potencialmente su propio metabolismo.

Una proporción muy pequeña (1 – 2%) de busulfano es eliminada inalterada por la orina.

Poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica

La biodisponibilidad de busulfano administrado por vía oral muestra gran variabilidad intraindividual con intervalo desde el 22% hasta el 120% (68% de media) en niños.

Se ha comunicado un aclaramiento plasmático de 2 a 4 veces mayor en niños que en adultos cuando reciben una dosis de 1 mg/kg cada 6 horas durante 4 días. La dosificación en niños de acuerdo al área de la superficie corporal ha mostrado dar valores similares de AUC y Cmax a aquellos encontrados en adultos. En niños por debajo de15 años el área bajo la curva ha resultado ser la mitad que en adultos y en niños por debajo de 3 años, la cuarta parte del AUC de adultos.

Busulfano tiene un volumen de distribución en niños de 1,15 ± 0,52 l/kg.

Cuando busulfano se administra a una dosis de 1 mg/kg cada 6 horas durante 4 días, la relación LCR:plasma es de 1,02:1. Sin embargo, cuando se administra a una dosis de 37,5 mg/m2 cada 6 horas durante 4 días, la relación es 1,39:1.

Pacientes obesos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha notificado que la obesidad produce un aumento del aclaramiento de busulfano. En estos casos de obesidad debe considerarse una dosificación basada en la superficie corporal o en un ajuste respecto al peso ideal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha comprobado que busulfano es mutagénico en varios sistemas experimentales, incluyendo bacterias (prueba de la Salmonella de Ames), hongos, Drosophila y células de linfoma de ratón cultivadas.

Los estudios citogenéticos i*n vivo* con roedores han puesto de manifiesto que después del tratamiento con busulfano, hay una mayor incidencia de anomalías cromosómicas tanto en células germinales como en células somáticas.

No hay pruebas suficientes a partir de estudios preclínicos que determinen que busulfano sea cancerígeno (ver sección 4.4).

En los estudios en animales se ha puesto de manifiesto que busulfano produce anormalidades en el feto y efectos negativos sobre los descendientes, incluyendo malformaciones en el sistema muscular-esquelético, altura y peso corporal reducido, disfunción del desarrollo gonadal y efectos sobre la fertilidad.

Busulfano interfiere con la espermatogénesis en animales de laboratorio. Estudios limitados realizados en animales hembra indican que busulfano tiene un marcado efecto irreversible en la fertilidad mediante la depleción de oocitos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa anhidra
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular:
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de Busulfano Aspen se presentan en frascos de vidrio ámbar con un cierre a prueba de niños, conteniendo 100 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura de los comprimidos de Busulfano Aspen

Los comprimidos no deben partirse y siempre que la cubierta esté intacta, no hay riesgo de manipular los comprimidos de busulfano.

Las personas que manipulen Busulfano Aspen comprimidos, deberán seguir las instrucciones de uso de fármacos citotóxicos conforme a las recomendaciones y/o regulaciones locales vigentes.

Tratamiento de los residuos

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus
Dublín 24, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

33323

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/01/1960
Fecha de la última renovación: 01/10/2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios