FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Busulfano Zentiva 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 6 mg de busulfano (60 mg en 10 ml).
Después de la dilución: 1 ml de solución contiene 0,5 mg de busulfano.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Busulfano Zentiva seguido de ciclofosfamida (BuCy2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la mejor opción disponible.
- Busulfano Zentiva a continuación de fludarabina (FB) 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 (AIR).

Busulfano Zentiva seguido de ciclofosfamida (BuCy4) o melfalán (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

4.2. Posología y forma de administración

La administración de Busulfano Zentiva debe estar supervisada por un médico cualificado, con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.
Busulfano Zentiva se administra antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Posología

Busulfano Zentiva en combinación con cliclofosfamida o melfalán

Adultos
La dosis y el esquema de administración recomendados son:

- 0,8 mg/kg peso corporal (PC) de busulfano mediante una perfusión de 2 horas de duración cada 6 horas durante 4 días consecutivos, hasta un total de 16 dosis. Posteriormente, se administrarán 60 mg/kg/día de ciclofosfamida durante un periodo de 2 días iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de Busulfano Zentiva (ver sección 4.5).

Población pediátrica (de 0 a 17 años)
La dosis recomendada de Busulfano Zentiva es la siguiente:

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

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

seguido de:
- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4) o
- una administración de 140 mg/m2 de melfalán (BuMel) iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de Busulfano Zentiva (ver sección 4.5).

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

Paciente de edad avanzada
Los pacientes mayores de 50 años de edad (n=23) han sido tratados satisfactoriamente con busulfano sin ajuste de dosis. Sin embargo, del uso seguro de busulfano en pacientes mayores de 60 años solo se dispone de información limitada. Se debe usar la misma dosis (ver sección 5.2.) para los pacientes de edad avanzada que para los adultos (< 50 años).

Busulfano Zentiva en combinación con fludarabina (FB)

Adultos
La dosis recomendada y esquema de administración es el siguiente:
- fludarabina administrada durante 1 hora mediante perfusión diaria única de 30 mg/m^2 durante 5 días consecutivos o 40 mg/m^2 durante 4 días consecutivos.
- Se administrarán 3,2 mg/kg de Busulfano Zentiva mediante perfusión diaria única de 3 horas de duración inmediatamente después de fludarabina durante 2 o 3 días consecutivos.

Población pediátrica (0 a 17años)
No se ha establecido la seguridad y eficacia de fludarabina en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada
No se ha investigado específicamente la administración del régimen de fludarabina en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se han notificado en publicaciones más de 500 pacientes de edad superior a 55 años con regímenes de acondicionamiento con fludarabina, dando lugar a resultados de eficacia similares a pacientes más jóvenes. No se consideró necesario un ajuste de dosis.

Pacientes obesos

Adultos
Para pacientes obesos, debe considerarse hacer un cálculo de la dosis en función del peso corporal ideal ajustado (PCIA).
Debe calcularse el peso corporal ideal (PCI) como se muestra a continuación:
PCI hombres (kg) = 50 + 0,91 x (altura en cm-152);
PCI mujeres (kg) = 45 + 0,91 x (altura en cm-152).

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

El peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calculará de la siguiente manera:
PCIA = PCI + 0,25 x (peso corporal real - PCI).

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

Pacientes con insuficiencia renal
No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que el busulfano se excreta moderadamente en orina, no se recomienda realizar una modificación de la dosis en estos pacientes.
No obstante, se recomienda precaución (ver secciones 4.8 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
El busulfano, no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.
Se recomienda precaución, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

No se debe administrar Busulfano Zentiva mediante inyección intravenosa rápida, en bolo o por vía periférica.
Todos los pacientes deben recibir premedicación que incluya medicamentos anticonvulsivos para prevenir ataques convulsivos descritos con la utilización de altas dosis de busulfano.

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

En estudios realizados en adultos y en población pediátrica, los pacientes recibieron tanto fenitoína o benzodiazepinas como tratamiento profiláctico de las convulsiones (ver secciones 4.4 y 4.5).

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Embarazo (ver sección 4.6).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

A consecuencia del tratamiento con Busulfano Zentiva a la dosis y esquema recomendados se produce una profunda mielosupresión en todos los pacientes. Puede desarrollarse granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia, o alguna combinación de éstas. Deben realizarse recuentos sanguíneos completos frecuentemente, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos, y recuentos de plaquetas durante el tratamiento y hasta la recuperación.
Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (antibacterianos, antifúngicos, antivirales) para la prevención y tratamiento de infecciones durante el período de neutropenia. Deben administrarse plaquetas y glóbulos rojos, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), según criterio médico.

En adultos, se observaron recuentos absolutos de neutrófilos < $0{,}5 \times 10^9$/l, en una mediana de 4 días después del trasplante, en el 100% de los pacientes, que se recuperaron en una mediana de 10 y 13 días después de un trasplante autólogo y alogénico respectivamente (mediana de período neutropénico de 6 y 9 días respectivamente). Apareció trombocitopenia (< 25 $\times 10^9$/l o necesidad de una transfusión de plaquetas) en una mediana de 5-6 días, en el 98% de pacientes. Apareció anemia (hemoglobina < 8,0 g/dl) en el 69% de pacientes.

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

En niños < 9 kg, se puede justificar, caso por caso, una monitorización terapéutica del medicamento, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos (ver sección 5.2).

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

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

La enfermedad hepática venooclusiva es una complicación grave que se puede producir durante el tratamiento con 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 debe tener cuidado cuando se administre paracetamol antes (< 72 horas) o durante el tratamiento con Busulfano Zentiva, ya que el paracetamol, puede reducir el metabolismo del busulfano (ver sección 4.5).

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

Según indican los estudios clínicos, ninguno de los pacientes tratados experimentó taponamiento cardiaco u otras manifestaciones específicas de toxicidad cardiaca atribuibles a busulfano. A pesar de ello, se debe vigilar con regularidad la función cardiaca de los pacientes que reciban Busulfano Zentiva (ver sección 4.8).

En los ensayos con busulfano, se ha notificado la aparición de síndrome de distress respiratorio agudo con consiguiente insuficiencia respiratoria asociada con fibrosis pulmonar intersticial, en un paciente que falleció, aunque no se ha logrado establecer claramente la etiología. Además, el busulfano puede inducir una toxicidad pulmonar capaz de sumarse a los efectos producidos por otros citotóxicos. Por lo tanto, se debe prestar atención a esta alteración pulmonar, en aquellos pacientes que hayan recibido previamente radioterapia de mediastino o pulmón (ver sección 4.8).
Durante el tratamiento con Busulfano Zentiva, se debe valorar la vigilancia periódica de la función renal (ver sección 4.8).
Se han notificado convulsiones con la administración de dosis elevadas de busulfano. Es necesario extremar las precauciones cuando se administre la dosis recomendada de Busulfano Zentiva a pacientes que ya hayan sufrido convulsiones. Los pacientes deberán recibir la profilaxis anticonvulsiva adecuada. En estudios realizados en adultos y niños, se obtuvieron resultados con busulfano utilizando la administración concomitante de fenitoína o benzodiazepinas para la profilaxis de las convulsiones. En un estudio de fase II se ha investigado el efecto de estos agentes anticonvulsivos sobre la farmacocinética de busulfano (ver sección 4.5).
Se debe explicar al paciente que existe un mayor riesgo de aparición de un segundo tumor maligno. De acuerdo con los datos obtenidos en seres humanos, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (Internacional Agency for Research on Cancer – IARC) ha clasificado el busulfano como carcinógeno en el hombre. La Organización Mundial de la Salud ha concluido que existe una relación causal entre la exposición al busulfano y el cáncer. Los pacientes con leucemia tratados con busulfano desarrollaron muy diversas anomalías citológicas y, en algunos casos, desarrollaron cáncer. Se piensa que el busulfano puede provocar leucemia.

<u>Fertilidad</u>

El busulfano puede provocar infertilidad. Por tanto, se debe advertir a los varones tratados con Busulfano Zentiva que no intenten concebir un hijo durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento y se les aconsejará que consulten sobre la crioconservación de esperma antes del tratamiento, ya que cabe la posibilidad de que el tratamiento con Busulfano Zentiva produzca infertilidad irreversible. En pacientes premenopáusicas puede aparecer de forma frecuente supresión ovárica y amenorrea con síntomas propios de la menopausia. El tratamiento con busulfano en niñas que no habían llegado a la pubertad impidió que ésta apareciera debido a que se produjo insuficiencia ovárica. En algunos varones tratados, se han notificado casos de impotencia, esterilidad, azoospermia y atrofia testicular. También el disolvente dimetilacetamida (DMA) puede dañar la fertilidad. El DMA disminuye la fertilidad en roedores machos y hembras (ver secciones 4.6 y 5.3).
Se han notificado casos de microangiopatía trombótica después del trasplante de células hematopoyéticas (TCH), incluyendo casos mortales, en tratamientos de acondicionamiento a dosis altas en los que busulfano se administró en combinación con otro tratamiento de acondicionamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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,

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

ajustar la dosis de busulfano en los pacientes que están siendo tratados o han sido recientemente tratados con deferasirox.

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

No se ha observado ninguna interacción cuando se combina busulfano con fluconazol (agente antifúngico).

Los estudios publicados en adultos describen que la administración del analgésico cetobemidona puede estar asociada con una elevación de los niveles plasmáticos de busulfano. 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 BuCy2, se ha notificado que el intervalo entre la última administración oral de busulfano 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 busulfano 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 esta pauta de tratamiento.

No hay una ruta metabólica común entre busulfano y fludarabina.

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

En la población pediátrica a la que se administró la pauta de tratamiento BuMel 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.

Debido a que el paracetamol disminuye el glutation disponible en la sangre y los tejidos, el aclaramiento de busulfano puede disminuir cuando ambos principios activos se administran de forma conjunta (ver sección 4.4).

La fenitoína o las benzodiazepinas se administraron para la profilaxis de convulsiones en pacientes que participaron en los ensayos clínicos realizados con busulfano por vía intravenosa (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se ha notificado que la administración sistémica concomitante de fenitoína a pacientes que reciben altas dosis de busulfano oral aumentan el aclaramiento de busulfano, 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 busulfano.

En los datos de busulfano 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 busulfano por vía intravenosa. En este estudio, 24 pacientes adultos recibieron clonazepam (0,025 – 0,03 mg/kg/día como perfusión continúa intravenosa) como tratamiento

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

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 busulfano por vía intravenosa entre 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 busulfano y los antieméticos de tipo 5 -HT3 tales como el ondansetrón y el granisetrón.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
El TCHP está contraindicado en mujeres embarazadas; por tanto, Busulfano Zentiva está contraindicado durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (muerte embriofetal y malformaciones) (ver sección 5.3).

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de busulfano o DMA en mujeres embarazadas. Se ha notificado pocos casos de anomalías congénitas, tras la administración de pequeñas dosis de busulfano por vía oral, no 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 el busulfano y DMA se excretan en la leche materna. Debido al potencial carcinogénico de busulfano observado en estudios en animales y en humanos, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con busulfano.

Fertilidad
El busulfano y el 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 consejo sobre la crioconservación de esperma antes de tratamiento, por la posibilidad de esterilidad irreversible (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Busulfano en combinación con ciclofosfamida o melfalán

En adultos
La información referente a las reacciones adversas procede de dos ensayos clínicos (n=103) de busulfano.

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

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

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 TCHP alogénico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
La mielodepresión y la inmunodepresión fueron los efectos terapéuticos deseados en el tratamiento de acondicionamiento. Así pues, todos los pacientes experimentaron una intensa disminución de células hematológicas: leucocitopenia 96%, trombocitopenia 94%, y anemia 88%. La mediana del tiempo hasta alcanzar neutropenia fue de 4 días tanto en los autotrasplantes como en los alotrasplantes. La mediana de la duración de la neutropenia fue de 6 días (autotrasplante) y de 9 días (alotrasplante).

Trastornos del sistema inmunológico:
Los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH-a) fueron recopilados en el estudio OMC BUS-4 (alotrasplante) (n=61). En total, fueron 11 pacientes (18%) los que sufrieron EICH-a. La incidencia de la EICH-a 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 EICH aguda era grave. La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH-c) se notificó cuando era de naturaleza grave o causa de muerte, tal y como ocurrió en 3 pacientes.

Infecciones e infestaciones:
En un 39% de los pacientes (40/103), se observaron uno o más episodios de infección; de éstos, el 83% (33/40) fueron de carácter leve o moderado. La neumonía produjo la muerte en el 1% (1/103) y fue una amenaza para la vida en el 3% de los pacientes. Otras infecciones se consideraron graves en el 3% de los pacientes. 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 (RAGs) incluyeron toxicidad hepática. La enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) es una complicación potencial reconocida del acondicionamiento post trasplante. Seis de los 103 pacientes (6%) experimentaron EVOH. La EVOH apareció en el 8,2% (5/61) de los alotrasplantes (resultó mortal en 2 pacientes) y en el 2,5% (1/42) de los autotrasplantes. Se observó un incremento en los niveles de bilirrubina (n=3) así como de la AST (n=1). De los cuatro pacientes con hepatotoxicidad plasmática grave, dos estaban entre los diagnosticados con EVOH.

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

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

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 (EVO) en el 15% (4/27) y en el 7% (2/28) de los autotrasplantes y de los alotrasplantes, respectivamente. La EVO observada no fue ni mortal ni grave y se resolvió en todos los casos.

Busulfano en combinación con fludarabina (FB)

En adultos
El perfil de seguridad de busulfano en combinación con fludarabina (FB) 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 (AIR). En estos estudios, un total de 1.574 pacientes recibieron FB como régimen de AIR antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La mielosupresión e inmunosupresión fueron 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 (EVO) con un rango de entre 3,9% y 15,4%.

La mortalidad relacionada con el tratamiento / mortalidad sin recaída (MRT/MSR), notificadas hasta los 100 días posteriores al trasplante han sido estudiadas a través de una revisión de datos publicados de ensayos clínicos. Fueron consideradas como muertes que podían ser atribuibles a los efectos secundarios tras el TCPH y no relacionadas con recaídas/progresión del cáncer hematológico subyacente.

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

Las causas notificadas más frecuentes de MRT/MSR fueron infecciones/sepsis, EICH, trastorno pulmonar y fallo orgánico.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥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 post-comercialización se han incluido en las tablas como "frecuencia no conocida".

Buslfano en combinación con ciclofosfamida o melfalán

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

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuente**	**Frecuente**	**Poco frecuente**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones	Rinitis Faringitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción alérgica			
Trastornos endocrinos				Hipogonadismo **
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglicemia Hipocalcemia Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Depresión Insomnio	Confusión	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Vértigo		Convulsiones Encefalopatía Hemorragia cerebral	
Trastornos oculares				Catarata Adelgazamiento de la córnea

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
				Trastornos de lentes***
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Arritmia Fibrilación auricular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericarditis	Extrasístoles ventriculares Bradicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión Trombosis Vasodilatación		Trombosis de la arteria femoral Síndrome de debilidad de los capilares	
Trastornos respiratórios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos Hipo	Hiperventilación Insuficiencia respiratoria Hemorragias alveolares Asma Atelectasia Derrame pleural	Hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial**
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Diarrea Dolor abdominal Náuseas Vómitos Dispepsia Ascitis Estreñimiento Molestias anales	Hematemesis Íleo Esofagitis	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia dental**
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Ictericia	Enfermedad venooclusiva hepática*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Descamación de la piel Eritema Alteraciones de la pigmentación		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Dolor de espalda Artralgia			

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria Oliguria	Hematuria Insuficiencia renal moderada		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Menopausia prematura Insuficiencia ovárica**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Escalofríos Fiebre Dolor torácico Edema Edema general Dolor Dolor o inflamación en el punto de inyección Mucositis			
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina Aumento de la GGT Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de peso Sonido anormal al respirar Creatinina elevada	Aumento de la urea Disminución de la fracción de eyección		

*La enfermedad venooclusiva hepática es más frecuente en población pediátrica.
** notificado en la postcomercialización de busulfano IV
*** notificado en la postcomercialización de busulfano oral

Busulfano en combinación con fludarabina (FB)

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia no conocida*

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones	Infección viral Reactivación de CMV Reactivación de VEB Infección bacteriana	Infección invasiva por hongos Infección pulmonar	Absceso cerebral Celulitis Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoalbuminemia Trastorno electrolítico Hiperglicemia		Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Agitación Estado de confusión Alucinación
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Trastornos del Sistema Nervioso [no clasificados en otro sitio]	Hemorragia cerebral Encefalopatía
Trastornos cardiacos			Fibrilación auricular
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar	Fallo respiratorio
Trastornos gastrointestinales	Nausea Vómitos Diarrea Estomatitis		Hemorragia gastrointestinal Hipoplasia dental *
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad venooclusiva hepática		Ictericia Trastornos del hígado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica **	Trastorno renal	Oliguria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis		Astenia Edema Dolor
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas Amento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina	Aumento de la creatinina	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre Aumento del ácido úrico en sangre Aumento de la urea en sangre Aumento de la GGT Aumento de peso

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

* Notificadas en la experiencia postcomercialización
** incluye cistitis hemorrágica inducida por infección vírica

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

El efecto tóxico principal es una profunda mieloablación y pancitopenia pero el sistema nervioso central, hígado, pulmón, y tracto gastrointestinal pueden verse también afectados.
No se conoce antídoto para busulfano distinto al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En ausencia de este trasplante, la dosis de Busulfan Zentiva recomendada constituye en sí una sobredosis de busulfano. Se deberá vigilar de cerca el estado hematológico e instaurar las medidas de soporte necesarias que estén clínicamente indicadas.

Se ha notificado en dos casos que el busulfano es dializable, por tanto se debe considerar la diálisis en caso de sobredosis. Puesto que el busulfano se metaboliza a través de la conjugación con glutation, se puede considerar la administración de glutation.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alquil sulfonatos, Código ATC: L01AB01.

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

Eficacia clínica y seguridad

Busulfano en combinación con ciclofosfamida

En adultos
Los datos de seguridad y eficacia del busulfano en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy2, como tratamiento previo al TCHP autólogo y/o alogénico convencional, provienen de dos ensayos clínicos: OMC-BUS-4 y OMC-BUS-3.

Se realizaron dos ensayos fase II prospectivos, de un solo brazo, no controlados, abiertos, en pacientes que sufrían una enfermedad hematológica que era avanzada en la mayor parte de los casos.

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

Las enfermedades incluidas fueron leucemia aguda después de una primera remisión, en la primera recaída o en otra posterior, en la primera remisión (alto riesgo), o fallos de inducción; leucemia mielógena crónica en fase crónica o avanzada; linfoma de Hodgkin primario refractario o resistente con recaída o linfoma no-Hodgkin, y síndrome mielodisplásico.

Los pacientes recibieron dosis de 0,8 mg/kg de busulfano 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 (esquema BuCy2).

Las variables principales de eficacia en estos ensayos fueron la mieloablación, el prendimiento del injerto, la aparición de recaídas y la supervivencia.

En ambos estudios, todos los pacientes recibieron un régimen de dosis de busulfano de 16/16. Ningún paciente abandonó el estudio a consecuencia de reacciones adversas atribuibles al busulfano.

Todos los pacientes experimentaron una intensa mielosupresión. El tiempo transcurrido hasta alcanzar un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) > 0,5 x 10^9 /l fue de 13 días (intervalo: 9-29 días) en los pacientes de alotrasplante (OMC-BUS 4), y de 10 días (intervalo: 8-19 días) en los pacientes de autotrasplante (OMC-BUS 3). En todos los pacientes evaluados prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. La mortalidad total y la mortalidad sin recaídas a más de 100 días después del trasplante fueron, respectivamente, (8/61) 13% y (6/61) 10% en los pacientes de alotrasplante. Durante el mismo periodo, no se produjo ninguna muerte entre los receptores de autotrasplante.

Población pediátrica
Los datos de seguridad y eficacia de busulfano en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy4 o con melfalán en el régimen BuMel, como tratamiento previo al TCHP autólogo y/o alogénico convencional, provienen del ensayo clínico F60002 IN 101 G0.

Los pacientes recibieron la dosificación descrita en la sección 4.2.

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

<u>Busulfano en combinación con fludarabina (FB)</u>

En adultos
Los datos de seguridad y eficacia de busulfano en combinación con fludarabina (FB) como tratamiento previo al TCHP alogénico proviene de una revisión de la literatura de 7 estudios publicados de 731 pacientes con neoplasia mieloide y linfoide en los que se notificaba el uso de busulfano 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 busulfano durante 2 o 3 días consecutivos. La dosis total de busulfano por paciente fue de entre 6,4 mg/kg y 9,6 mg/kg.

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

La combinación de FB permitió una suficiente mieloablación modulada por la intensidad del régimen de acondicionamiento a través de la variación del número de días de perfusión de busulfano. Se notificó en la mayoría de los estudios, un rápido y completo prendimiento del injerto en el 80-100% de pacientes. La mayoría de publicaciones reportaron una completa donación de quimerismo el día +30 en el 90-100% de los pacientes. Los resultados a largo plazo confirmaron que la eficacia se mantenía sin efectos inesperados.

Están disponibles los datos de un estudio recientemente terminado de fase 2 prospectivo y multicéntrico que incluía 80 pacientes, de edades comprendidas entre 18 y 65 años, diagnosticados de diferentes neoplasias hematológicas que se sometieron a un alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas con un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida con FB (3 días de busulfano). 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 prendimiento 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 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).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Farmacocinética en adultos

Absorción

La farmacocinética del busulfano 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 busulfano 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 busulfano 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 la exposición a busulfano.

Distribución

El volumen terminal de distribución Vz estuvo comprendido entre 0,62 y 0,85 l/kg.

Los valores de concentración de busulfano en el líquido cefalorraquídeo son equiparables a los del plasma aunque probablemente son insuficientes para una actividad antineoplásica.

La unión reversible a proteínas plasmáticas fue del 7% aproximadamente, mientras que la unión irreversible (a la albúmina, principalmente) fue del 32% aproximadamente.

Biotransformación

El metabolismo del busulfano tiene lugar principalmente por conjugación con glutation (tanto de forma espontánea como mediante la glutation-S-transferasa). El conjugado con glutation 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.

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

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 busulfano 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 busulfano, después de la administración intravenosa de busulfano.

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 busulfano) entre administraciones consecutivas. La revisión de la literatura permite una comparación de PK llevada a cabo tanto dentro del mismo estudio como entre estudios, y demostró que los parámetros de PK independientes de la dosis no se alteraban sea cual sea la dosis o el esquema de administración. Parece ser que la dosis recomendada de busulfano 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 exposición plasmática diaria equivalente, con similar variabilidad tanto inter como intra-individual. Como resultado, el control del AUC del busulfano por vía intravenosa dentro de la ventana terapéutica no se ve modificado y el objetivo alcanzado es similar entre ambos esquemas.

Relación farmacocinética/farmacodinamia
La bibliografía sobre el busulfano hace pensar que existe una AUC ventana terapéutica entre 900 y 1.500 µmol/L.minuto por administración (equivalente a una exposición diaria de entre 3.600 y 6.000 µmol/L.minuto). Durante los ensayos clínicos con busulfano 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 µmol/L.minuto); al menos el 80% se encontró en la ventana terapéutica prevista (900-1.500 µmol/L.minuto). Se alcanzó una tasa similar en la exposición diaria de 3.600 - 6.000 µmol/L.minuto seguido de la administración de 3,2 mg/kg de busulfano intravenoso una vez al día.

Grupos de población especiales
Insuficiencia hepática o renal
Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del busulfano intravenoso no han sido evaluados.
Los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del busulfano intravenoso no han sido evaluados. En cualquier caso, el riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar en esta población.

Los datos disponibles sobre busulfano intravenoso no ponen de manifiesto que la edad influya en el aclaramiento del fármaco en pacientes de más de 60 años.

Población pediátrica

Se ha establecido una variación continua del aclaramiento en un rango comprendido entre 2,49 a 3,92 ml/minuto/kg en niños de < de 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,26 a 2,52 h.

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

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 en 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 busulfano en niños sobre el área de superficie corporal o edad.

La posología recomendada en niños, como se detalla en la sección 4.2, permitió que más del 70% hasta el 90% de niños de ≥ 9 kg alcanzaran la ventana terapéutica (900-1.500 µmol/L.minuto). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg induciendo a que el 60% de los niños alcanzase la ventana terapéutica (900-1.500 µmol/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% para < 900 y > 1.500 µmol/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 busulfano (monitorización terapéutica del medicamento) para un ajuste de dosis, podría mejorar las concentraciones óptimas de busulfano alcanzadas, particularmente en niños muy pequeños y recién nacidos.

Relación farmacocinética / farmacodinamia

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

El busulfano se encuentra dentro de una clase de compuestos que son potencialmente carcinógenos por su mecanismo de acción. A raíz de los datos obtenidos con seres humanos, la IARC ha clasificado al busulfano como carcinógeno para el hombre. La OMS ha concluido que hay una relación causal entre la exposición al busulfano y el cáncer. Los datos disponibles en animales corroboran el potencial carcinógeno del busulfano. La administración intravenosa de busulfano en los ratones aumentó significativamente la incidencia de tumores del timo y de los ovarios.

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

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

La DMA es teratogénica en ratas. La administración de DMA en dosis de 400 mg/kg/día durante la organogénesis provocó anomalías significativas del desarrollo. Las malformaciones comprendieron graves

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

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

No hay datos preclínicos de relevancia adicional a los ya incluidos en las otras sección de la ficha técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

N,N-Dimetilacetamida
Macrogol 400
Ácido cítrico anhidro

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

No utilizar jeringas de policarbonato con Busulfano Zentiva.

6.3. Periodo de validez

Viales: 24 meses.

Solución diluida: La estabilidad química y física durante el uso después de la dilución ha quedado confirmada en los siguientes plazos:

8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) después de la dilución en glucosa 5% o en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable cuando se conserva a 20 °C ± 5 °C

6 horas después de la dilución en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable cuando se conserva entre 2 °C - 8 °C, seguidas de 3 horas adicionales de conservación a 20 °C ± 5 °C (incluyendo el tiempo de perfusión).

Desde el punto de vista microbiológico, se debe utilizar el producto inmediatamente después de la dilución, a no ser que el propio método de administración impida el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones anteriores al uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar la solución diluida.
Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado para solución para perfusión en viales de vidrio transparente de tipo I con un tapón de goma de cloro butilo cubierto con una tapa flip-off de aluminio sellada de color púrpura. Viales con o sin envoltura de plástico retráctil con base protectora (disco). La envoltura retractil no está en contacto con el producto y proporciona una protección adicional durante el transporte. Además mejora la manipulación segura del producto por los profesionales sanitarios.

Disponible en envase individual con 1 vial o en envase múltiple conteniendo 8 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de Busulfano Zentiva
Se deben tener en cuenta los procedimientos adecuados de manipulación y eliminación de medicamentos anticancerosos.

Todos los procedimientos de transferencia requieren un estricto cumplimiento de las técnicas de asepsia; preferentemente, se utilizará una campana de seguridad provista de flujo laminar vertical.

Como ocurre con otros compuestos citotóxicos, se debe tener precaución a la hora de manipular o preparar la solución de Busulfano Zentiva:
- Es recomendable utilizar guantes y ropa de protección.
- Si Busulfano Zentiva o una solución diluida de Busulfano Zentiva entra en contacto con la piel o las mucosas, lave de inmediato y abundantemente la zona con agua.

Cálculo de la cantidad de Busulfano Zentiva a diluir y de diluyente para la solución
Busulfano Zentiva debe ser diluido antes de ser utilizado, con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de glucosa al 5%.

La cantidad de diluyente debe ser igual a 10 veces el volumen de Busulfano Zentiva, lo que garantiza que la concentración final de busulfano sea de 0,5 mg/ml, aproximadamente. Ejemplo:

Cálculo aplicable a la cantidad de Busulfano Zentiva y de diluyente para la administración:

para un paciente con un peso corporal de Y kg:
- Cantidad de Busulfano Zentiva:

$$\frac{Y\ (kg)\ \times D\ (m/kg)}{6\ (mg/ml)} = A\ ml\ de\ Busulfano\ Zentiva\ por\ diluir$$

Y: peso corporal del paciente (en kg)
D: dosis de Busulfano Zentiva (ver sección 4.2)

- Cantidad de diluyente:

$$(A\ ml\ de\ Busulfano\ Zentiva) \times (10) = B\ ml\ de\ dilyente$$

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

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

Preparación de la solución para perfusión

La preparación de Busulfano Zentiva la deben realizar profesionales sanitarios utilizando técnicas de transferencia estéril. Se debe utilizar una jeringa que no sea de policarbonato, provista de una aguja:

- Se debe extraer el volumen calculado de Busulfano Zentiva del vial.
- Se debe introducir el contenido de la jeringa en una bolsa (o jeringa) para inyección que ya contenga la cantidad calculada del diluyente elegido. Se debe añadir siempre el Busulfano Zentiva sobre el diluyente, no el diluyente sobre Busulfano Zentiva. No se debe introducir Busulfano Zentiva en una bolsa para perfusión que no contenga la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o la solución inyectable de glucosa 5%.

La solución diluida se debe mezclar cuidadosamente mediante agitado por inversión varias veces.

Después de la dilución, 1 ml de solución para perfusión contiene 0,5 mg de busulfano.

Tras la dilución Busuflano Zentiva es una disolución transparente e incolora.

Instrucciones de uso

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

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

El total de la dosis de Busulfano Zentiva prescrita deberá ser administrada en un periodo de dos o tres horas dependiendo del régimen de acondicionamiento.

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

No se debe administrar otra solución intravenosa de forma concomitante con la perfusión de Busulfano Zentiva.

No se deben emplear jeringas de policarbonato con Busulfano Zentiva.

Producto de un solo uso. Únicamente son utilizables las soluciones transparentes, exentas de partículas.

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 para medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Prague 10 – Dolní Měcholupy,
102 37 República Checa

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83135

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020

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