

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Busulfano Glenmark 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.

Solución transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Busulfano 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 debe estar supervisada por un médico cualificado, con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.

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

#### Posología

#### Busulfano en combinación con ciclofosfamida 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 (ver sección 4.5).

#### *Población pediátrica (de 0 a 17 años)*

La dosis recomendada de Busulfano es la siguiente

Peso corporal real (kg)	Dosis de Busulfano (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/m<sup>2</sup> de melfalán (BuMel) iniciado al menos 24 horas después de la 16ª dosis de Busulfano (ver sección 4.5).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

los pacientes mayores de 50 años de edad (n=23) han sido tratados satisfactoriamente con 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).

#### Pacientes obesos

##### *En adultos*

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

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

PCI hombres (kg) = 50 + 0,91 x (altura en cm-152);

PCI mujeres (kg) = 45 + 0,91 x (altura en cm-152).

El peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calculará de la siguiente manera:

PCIA = PCI + 0,25 x (peso corporal real - PCI).

##### *En población pediátrica*

Este medicamento no está recomendado en niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal Peso (kg)/Altura (m<sup>2</sup>) > 30 kg/m<sup>2</sup> 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

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 deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento*

Busulfano se debe diluir antes de la administración. Se debe conseguir una concentración final de aproximadamente 0,5 mg/ml de busulfano. Busulfano 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 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 hasta 24 horas después de la última dosis.

En estudios realizados en adultos y en población pediátrica, los pacientes recibieron o 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 y después se continuará según el esquema fijado de acuerdo a procedimientos locales durante su administración.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

A consecuencia del tratamiento con busulfano 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 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 en pacientes con insuficiencia hepática previa, especialmente en aquellos con insuficiencia hepática grave. Cuando se trate a estos pacientes se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina durante los 28 días posteriores al trasplante, con objeto de detectar rápidamente si existe hepatotoxicidad.

La enfermedad hepática venooclusiva es una complicación grave que se puede producir durante el tratamiento con 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, ya que el paracetamol, puede reducir el metabolismo del busulfano (ver sección 4.5).

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 (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 radioterapia de mediastino o pulmón (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con Busulfano, 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 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.

### Fertilidad

El busulfano puede provocar infertilidad. Por tanto, se debe advertir a los varones tratados con busulfano 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 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**

No se ha llevado a cabo un ensayo clínico específico para evaluar la interacción farmaco-farmaco 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 este tratamiento.

En la población pediátrica a la que se administró la pauta de tratamiento BuMel se ha notificado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

Debido a que el paracetamol disminuye el glutatión disponible en la sangre y los tejidos, el aclaramiento de 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 continua intravenosa) como tratamiento anticonvulsivo y los datos farmacocinéticos de estos pacientes se compararon con los datos históricos obtenidos en pacientes tratados con fenitoína. El análisis de datos a través de un método farmacocinético de la población indicó que no había diferencia en el aclaramiento de busulfano por vía intravenosa entre la terapia basada en la fenitoína y el clonazepam y por lo tanto se lograron exposiciones en plasma similares de busulfano cualquiera que fuera el tipo de profilaxis de las convulsiones.

No se han observado interacciones cuando busulfano se combinó con los antieméticos de tipo 5-HT<sub>3</sub> tales como el ondansetrón y el granisetron.

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

El TCHP está contraindicado en mujeres embarazadas; por tanto, Busulfano está contraindicado durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (muerte embrionaria 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, pero que no son necesariamente atribuibles al principio activo; la exposición durante el tercer trimestre del embarazo puede estar vinculada con un deterioro del crecimiento intrauterino.

##### Mujeres en edad fértil

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

### Lactancia

Se desconoce si 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 excipiente DMA pueden producir infertilidad en hombres y mujeres. Por tanto, se recomienda no engendrar hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, y pedir consejo sobre la crioconservación de espermatozoides 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 encuentran las siguientes: infección y enfermedad injerto contra huésped 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 eran 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 fueron recopilados en el estudio omc-bus-4 (alotrasplante) (n=61). En total, fueron 11 pacientes (18%) los que sufrieron la enfermedad injerto contra huésped aguda. La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda de grados i-ii fue del 13% (8/61), y del 5% (3/61) para la de grados iii-iv. En 3 pacientes se consideró que la enfermedad injerto contra huésped aguda era grave. La enfermedad injerto contra huésped crónica se notificó cuando era de naturaleza grave o causa de muerte, tal y como ocurrió en 3 pacientes.

##### *Infecciones e infestaciones:*

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

#### *Trastornos hepato biliares:*

El 15% de las reacciones adversas graves incluyeron toxicidad hepática. La enfermedad venooclusiva hepática es una complicación potencial reconocida del acondicionamiento post trasplante. Seis de los 103 pacientes (6%) experimentaron enfermedad venooclusiva hepática. La enfermedad venooclusiva hepática 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 enfermedad venooclusiva hepática.

#### *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 toxicidades graves implicaron a los sistemas hepático y respiratorio y fueron consideradas como consecuencias previsibles del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante.

#### *Trastornos del sistema inmunológico:*

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

#### *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 hepato biliares:*

Se observó elevación de las transaminasas de grado 3 en el 24% de los pacientes.

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

#### Tabla resumen de reacciones adversas

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

#### Busulfano 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**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia Hipocalcemia Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Depresión Insomnio	Confusión	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Vértigo		Convulsiones Encefalopatía Hemorragia cerebral	
Trastornos oculares				Catarata Estrechamiento de la córnea Trastornos de lentes***
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Arritmia Fibrilación auricular Cardiomegalia Derrame pericárdico Pericarditis	Extrasístoles ventriculares Bradicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión Vasodilatación Trombosis		Trombosis de la arteria femoral Síndrome de debilidad de los capilares	
Trastornos respiratorios,	Disnea Epistaxis Tos	Hiperventilación Insuficiencia	Hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial**

torácicos y mediastínicos	Hipo	respiratoria Hemorragias alveolares, Asma Atelectasia Derrame pleural		
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			
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	Aumento de nitrógeno ureico en sangre		

	bilirrubina Aumento de la GGT Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de peso Sonido anormal al respirar Creatinina elevada	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

#### 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: [www.notificaRAM.es](http://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 Busulfano recomendada constituye en si 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 glutatión, se puede considerar la administración de glutatión.

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 (CNS). Los cambios en el sistema nervioso central, preceden a cualquiera de los efectos adversos más graves. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis por DMA. En caso de sobredosis, el tratamiento debe incluir medidas de soporte.

### **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 de Busulfano en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy2, como tratamiento previo al TCHP autólogo 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.

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 en perfusión cada 6 horas hasta un total de 16 dosis y un posterior tratamiento con ciclofosfamida 60 mg/kg una vez al día durante dos días (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 a Busulfano.

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

##### *Población pediátrica*

Los datos de seguridad y eficacia de Busulfano en combinación con ciclofosfamida, en el esquema BuCy4 o con melfalán en el régimen BuMel, como tratamiento previo al TCHP autólogo 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)  $> 0,5 \times 10^9 / l$  fue de 21 días (intervalo: 12-47 días) en los pacientes de alotrasplante, y de 11 días (intervalo: 10-15 días) en los pacientes de autotrasplante. En todos los niños prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. El 93% de los alotrasplantes mostraron quimerismo completo. No hubo ningún caso de muerte asociada al tratamiento durante los 100 días posteriores al trasplante ni hasta un año postrasplante.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de 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%) del busulfano.

#### Distribución

El volumen terminal de distribución  $V_z$  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% aprox., mientras que la unión irreversible (a la albúmina, principalmente) fue del 32% aprox.

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

Aclaramiento plasmático total: entre 2,25 y 2,74 ml/minuto/kg. Semivida terminal: de 2,8 a 3,9 horas. Aproximadamente un 30% de la dosis administrada es excretada en la orina en 48 horas (el 1% como 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 equivalente exposición plasmática diaria con similar variabilidad tanto inter como intra-paciente. Como resultado, el control del AUC del busulfano por vía intravenosa dentro de la ventana terapéutica no se ve modificada y es el objetivo alcanzado es similar entre ambos esquemas.

#### Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

La bibliografía sobre el busulfano hace pensar que existe una AUC ventana terapéutica entre 900 y 1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$  por administración (equivalente a una exposición diaria de entre 3.600 y 6.000  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ). 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  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ); al menos el 80% se encontró en la ventana terapéutica prevista (900-1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ). Se alcanzó una tasa similar en la exposición diaria de 3.600 - 6.000  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$  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 2,52 a 3,97 ml/minuto/kg en niños de < de 6 meses hasta 17 años. La vida media terminal osciló en un rango de 2,24 a 2,5 h. La variabilidad inter e intrapaciente en la concentración plasmática fue inferior al 20% y al 10%, respectivamente. Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional en un grupo de 205 niños distribuidos adecuadamente 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  $\geq 9$  kg alcanzaran la ventana terapéutica (900-1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ). Sin embargo, se observó una mayor variabilidad en niños de < 9 kg induciendo a que el 60% de los niños alcanzase la ventana terapéutica (900-1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$ ). Para el 40% de los niños de < 9 kg fuera del rango, el AUC se distribuyó uniformemente por debajo o por encima de los límites; p. ej. un 20% cada uno de < 900 y > 1.500  $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$  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 de medicamentos) para 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 FC / FD 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 paciente 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 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 altas 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 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Dimetilacetamida  
Macrogol 400

### 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.

### 6.3. Periodo de validez

Viales: 2 años.

#### Solución diluida:

La estabilidad química y física durante el uso después de la dilución en la solución inyectable de glucosa 5% o en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) ha sido demostrada para:

- 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) después de la dilución cuando se conserva a  $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ;
- 12 horas después de la dilución cuando se conserva entre  $2\text{ °C}$  y  $8\text{ °C}$ , seguido de 3 horas de conservación a  $20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$  (incluyendo el tiempo de perfusión).

Desde el punto de vista microbiológico, se debe utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones anteriores al uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no excederán de lo citado anteriormente cuando la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre  $2\text{ °C}$  y  $8\text{ °C}$ ). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar la solución diluida.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### 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 caucho recubierto de clorobutilo flurotec cubierto con una tapa flip-off de aluminio sellada de color naranja.

Cada caja contiene 1 vial o envase múltiple de 8 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

#### Preparación de Busulfano

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 y preparar la solución de Busulfano:

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

### Cálculo de la cantidad de Busulfano y de diluyente para la solución

Busulfano debe ser diluido antes de su uso 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 10 veces el volumen de Busulfano, lo que garantiza que la concentración final de busulfano sea de 0,5 mg/ml, aproximadamente. Ejemplo:

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

- Cantidad de Busulfano:

$$\frac{Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)}}{6 \text{ (mg/ml)}} = A \text{ ml de Busulfano para ser diluido}$$

Y: peso corporal del paciente (en kg)

D: dosis de Busulfano (ver sección 4.2)

- Cantidad de diluyente

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

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

### Preparación de la solución para perfusión

- La preparación de Busulfano 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 del vial.
  - Se debe introducir el contenido de la jeringa en una bolsa (o jeringa) intravenosa que ya contenga la cantidad calculada del diluyente elegido. Se debe añadir siempre el Busulfano sobre el diluyente, no al revés. No se debe introducir Busulfano en una bolsa intravenosa 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.

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

Busulfano diluido es una solución 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 prescrita deberá ser administrada en un periodo de dos o tres horas dependiendo del régimen de acondicionamiento.

Se pueden administrar pequeños volúmenes a lo largo de 2 horas utilizando una bomba de jeringa electrónica. En tal caso, se recomienda utilizar un equipo de perfusión con un mínimo espacio muerto (por ejemplo, 0,3-0,6 ml). Purgar con la solución del medicamento previamente a la perfusión de Busulfano 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 esta perfusión.  
No se deben emplear jeringas de policarbonato con Busulfano.

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 las normativa local de medicamentos citotóxicos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

85.690

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

14 Enero 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2020

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