

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BUSULFANO ASPEN 2 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg del principio activo busulfano.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos de BUSULFANO ASPEN 2 mg comprimidos recubiertos son blancos, con cubierta pelicular, redondos, biconvexos, grabados con “GX EF3” en una cara y “M” en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

BUSULFANO ASPEN 2 mg comprimidos recubiertos está indicado en el tratamiento paliativo de la fase crónica de la leucemia granulocítica crónica.

BUSULFANO ASPEN 2 mg comprimidos recubiertos es eficaz a la hora de conseguir una remisión prolongada en policitemia vera, especialmente en caso de trombocitosis marcada.

BUSULFANO ASPEN 2 mg comprimidos recubiertos puede ser muy útil en determinados casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### General

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

##### Pacientes obesos

En pacientes obesos debe considerarse un ajuste de dosis teniendo en cuenta la superficie corporal o el peso del paciente (ver sección 5.2).

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

##### Leucemia granulocítica crónica

##### Inducción en Adultos

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

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

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

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

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

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

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

### **Mantenimiento en Adultos**

Se puede llegar a controlar la leucemia durante largos periodos sin el tratamiento posterior a base de BUSULFANO ASPEN; se suelen administrar ciclos adicionales cuando el recuento leucocitario aumenta hasta 50 x 10<sup>9</sup>/L, o cuando vuelven a aparecer los síntomas.

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

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

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

### **Niños**

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

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

### **Policitemia vera**

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

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

Si se controló en un primer momento la policitemia mediante venosección, se administrarán únicamente ciclos de BUSULFANO ASPEN de corta duración para controlar el recuento plaquetario.

### **Mielofibrosis**

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

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

### **Trombocitemia Esencial**

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

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

## **4.3. Contraindicaciones**

No se debe administrar BUSULFANO ASPEN a aquellos pacientes que han mostrado ser resistentes al tratamiento.

No se debe administrar BUSULFANO ASPEN a pacientes que han sufrido previamente una reacción de hipersensibilidad a busulfano o a alguno de los excipientes.

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

**BUSULFANO ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO QUE SÓLO DEBE UTILIZARSE BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE TALES AGENTES.**

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

No se debe administrar BUSULFANO ASPEN al mismo tiempo o inmediatamente después de someter al paciente a radioterapia.

BUSULFANO ASPEN es ineficaz una vez que se ha producido la transformación del blasto.

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

Como es posible que los pacientes con leucemia granulocítica crónica presenten hiperuricemia y/o hiperuricosuria, esto deberá ser corregido antes de empezar el tratamiento con BUSULFANO ASPEN.

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

### **Tratamiento a dosis normales**

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

**Tratamiento a altas dosis. Busulfano se ha utilizado a altas dosis** como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células hematopoyéticas progenitoras.

Si se prescriben altas dosis de BUSULFANO ASPEN, se deberá administrar simultáneamente una terapia profiláctica anticonvulsivante, siendo preferible una benzodiazepina a una fenitoína (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

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

### **Control**

Se prestará especial atención al control del recuento sanguíneo durante todo el tratamiento para evitar en todo lo posible una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea (ver sección 4.8)

### **Manejo seguro de los comprimidos de BUSULFANO ASPEN**

Ver sección 6.6.

### **Mutagenicidad**

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

### **Carcinogenicidad**

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

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

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

Se han detectado algunos tumores malignos en pacientes que recibieron BUSULFANO ASPEN.

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

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

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

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Los efectos de otros citotóxicos que provocan toxicidad pulmonar pueden sumarse a los de BUSULFANO ASPEN.

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

La administración conjunta de itraconazol puede disminuir el aclaramiento de busulfano. Se han comunicado casos en pacientes que recibían altas dosis de busulfano, e itraconazol, en los que el aclaramiento de busulfano disminuyó en aproximadamente un 20%, con el correspondiente aumento de los niveles plasmáticos de busulfano. Fluconazol no modifica el aclaramiento de busulfano (ver sección 4.4). En combinación con metronidazol (1200 mg administrados en tres dosis al día de 400 mg) los valores de busulfano se incrementan en aproximadamente un 80 % (véase la sección 4.4). Por lo que no se recomienda su uso conjunto especialmente, cuando busulfano se utiliza a dosis altas para el acondicionamiento del trasplante (ver sección 4.4).

El tratamiento con altas dosis de busulfano para el acondicionamiento del trasplante, generalmente junto con otros quimioterápicos, puede producir trastorno hepático veno-oclusivo (ver sección 4.8). Se ha observado una menor incidencia de trastorno hepático veno-oclusivo y otras toxicidades relacionadas con el régimen, cuando busulfano se utiliza a dosis altas, junto a ciclofosfamida, si la primera dosis de ciclofosfamida se retrasa más de 24 horas después de la última dosis de busulfano (ver sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

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

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

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

##### Lactancia

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

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ), muy raros ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### **Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)**

Frecuentes: Leucemia secundaria aguda (ver sección 4.4)

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Depresión de la médula ósea, dosis dependiente, que se manifiesta como leucopenia y particularmente trombocitopenia.

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

### **Trastornos del sistema nervioso**

Raros: Convulsiones a altas dosis (ver secciones 4.4 y 4.5).

Muy raros: Miastenia gravis.

### **Trastornos oculares**

Raros: Alteraciones en el cristalino y cataratas, que pueden ser bilaterales; disminución del espesor de la córnea tras realizar un trasplante de médula ósea, precedido por un tratamiento de dosis elevadas de busulfano.

### **Trastornos cardíacos**

Frecuentes: Tamponamiento cardíaco en pacientes con talasemia que recibieron altas dosis de busulfano.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Síndrome de neumonía idiopática tras uso a altas dosis.

Frecuentes: Neumonía intersticial tras tratamiento a largo plazo con dosis normales.

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

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

La neumonía intersticial puede ocurrir tras la administración de dosis normales y puede derivar a fibrosis pulmonar. Esto sucede normalmente tras el tratamiento prolongado durante varios años.

El comienzo suele resultar insidioso, aunque también puede ser agudo. Las características histológicas incluyen cambios atípicos en el epitelio alveolar y bronquiolar y la presencia de células gigantes con grandes núcleos hiper cromáticos. La patología pulmonar puede complicarse por la aparición de infecciones concurrentes. Se han notificado casos de osificación pulmonar y de calcificación distrófica.

### **Trastornos gastrointestinales**

- Muy frecuentes: Efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y úlceras bucales a altas dosis.
- Raros: Efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y úlceras bucales a dosis terapéuticas normales, pueden mejorar si se dividen las dosis.
- No conocida: Hipoplasia dental

### **Trastornos hepatobiliares**

- Muy frecuentes: Hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad veno-oclusiva hepática (ver secciones 4.4 y 4.5) y fibrosis sinusoidal centrolobular con atrofia y necrosis hepatocelular, a altas dosis.
- Raros: Ictericia colestática y anomalías de la función hepática a dosis normales. Fibrosis sinusoidal centrolobular.

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

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

- Frecuentes: Alopecia cuando se administra a dosis altas. Hiperpigmentación (ver *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*).
- Raros: Alopecia a dosis normales, reacciones de la piel incluyendo urticaria, eritema multiforme, eritema nodoso, porfiria cutánea tardía, exantema (rash) tipo “alopurinol”, así como una sequedad excesiva y fragilidad de la piel junto a completa anhidrosis, sequedad de la mucosa oral y queilosis. Síndrome de Sjögren. Se ha observado un efecto acentuado de la radiación sobre la piel, en pacientes que fueron sometidos a radioterapia poco después de haber recibido dosis elevadas de busulfano.

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

### **Trastornos renales y urinarios**

- Frecuentes: Cistitis hemorrágica cuando se administra a altas dosis en combinaciones con ciclofosfamida.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Muy frecuentes: Supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos en pacientes premenopáusicos a altas dosis. Fallo ovárico severo y persistente, que incluso impidió la aparición de la pubertad en niñas y preadolescentes a altas dosis. Esterilidad, azoospermia y atrofia testicular en varones tratados con busulfano.

Poco frecuentes: Supresión ovárica y amenorrea con síntomas menopáusicos en pacientes premenopáusicos a dosis normales. En muy raras ocasiones se notificó recuperación de la función ovárica durante el tratamiento continuo.

Muy raros: Ginecomastia.

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

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Raros: Displasia generalizada de epitelio.

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

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

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

## **4.9. Sobredosis**

### **Síntomas y signos**

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

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

### **Tratamiento**

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

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

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de busulfano administrado por vía oral muestra gran variabilidad intra-individual, desde 47% hasta 103% (68% de media) en adultos.

El área bajo la curva (AUC) y el pico de las concentraciones plasmáticas ( $C_{max}$ ) de busulfano han mostrado ser dosis-dependientes linealmente. Tras la administración de una dosis única de 2 mg de busulfano por vía oral, el AUC y  $C_{max}$  de busulfano fueron  $125 \pm 17$  nanogramos.h/ml y  $28 \pm 5$  nanogramos/ml respectivamente.

Se ha comunicado un desfase de tiempo entre la administración de busulfano y su detección en plasma de hasta dos horas.

Se valoró el principio activo tanto mediante técnicas de cromatografía gas-líquido con detector de captura electrónica, como mediante cromatografía de líquidos (HPLC).

Tras la administración de dosis altas de busulfano (1 mg/kg cada 6 horas durante 4 días), el AUC y la  $C_{max}$  en adultos son altamente variables pero se ha comunicado ser de 8.260 nanogramos.h/ml (intervalo desde 2.484 hasta 21.090) y 1.047 nanogramos.h/ml (intervalo desde 295 hasta 2.558) respectivamente, cuando son medidos por HPLC y 6135 nanogramos.h/ml (intervalo desde 3.978 hasta 12.304) y 1.980 nanogramos.h/ml (intervalo desde 894 hasta 3800) respectivamente, utilizando cromatografía de gases.

Busulfano tiene un volumen de distribución de  $0,64 \pm 0,12$  l/kg en adultos.

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

Los informes sobre unión reversible de busulfano a proteínas plasmáticas son variables, siendo insignificante o aproximadamente un 55%. Se ha detectado unión irreversible del fármaco a células sanguíneas y a proteínas plasmáticas en un 47% y un 32%, respectivamente.

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

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

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

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

### **Poblaciones especiales de pacientes**

#### **Niños**

La biodisponibilidad de busulfano administrado por vía oral muestra gran variabilidad intraindividual con intervalo desde el 22% hasta el 120% (80% de media) en niños.

Se ha comunicado un aclaramiento plasmático de 2 a 4 veces mayor en niños que en adultos cuando reciben una dosis de 1 mg/kg cada 6 horas durante 4 días. La dosificación en niños de acuerdo al área de la superficie corporal ha mostrado dar valores similares de AUC y Cmax a aquellos encontrados en adultos. En niños por debajo de 15 años el área bajo la curva ha resultado ser la mitad que en adultos y en niños por debajo de 3 años, la cuarta parte del AUC de adultos.

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

Cuando busulfano se administra a una dosis de 1 mg/kg cada 6 horas durante 4 días, la relación LCR:plasma es de 1,02:1. Sin embargo, cuando se administra a una dosis de 37,5 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas durante 4 días, la relación es 1,39:1.

#### **Pacientes obesos**

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Núcleo del comprimido:**

Lactosa anhidra  
Almidón pregelatinizado  
Estearato de magnesio

#### **Cubierta pelicular:**

Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Triacetato de glicerol

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos de BUSULFANO ASPEN 2mg son blancos, con cubierta pelicular, redondos, biconvexos, grabados con “GX EF3” en una cara y “M” en la otra. Se presentan en frascos de vidrio ámbar con un cierre a prueba de niños, conteniendo 100 comprimidos.

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

### **Manipulación segura de los comprimidos de BUSULFANO ASPEN**

Para un uso seguro de BUSULFANO ASPEN comprimidos, se ha de comprobar que la cubierta esté intacta. Los comprimidos no deben partirse.

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

### **Tratamiento de los residuos**

Los comprimidos de BUSULFANO ALLEN que sobren deberán ser destruidos de manera apropiada, según las regulaciones locales en materia de destrucción de sustancias peligrosas.

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

Aspen Pharna Trading Limited  
3016 Lake drive, Citywest Campus  
24 Dublin, Irlanda

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

33.323

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

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

Septiembre 2017