BUSULFAN VARIFARMA
Solución Inyectable

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — INDUSTRIA ARGENTINA

Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:
Busulfan ……..... 60 mg
N,N-dimetilacetamida ……..... (DMA) 33%
Polietilenglicol csp ……..... 10 ml

Solución Inyectable 6 mg/ml
Precaución: Diluir antes de su aplicación.
Vía: I.V.

ADVERTENCIA:
BUSULFAN VARIFARMA inyectable es una potente droga citotóxica que causa mielosupresión profunda a la dosis recomendada. Se debe suministrar bajo la supervisión de un profesional calificado con experiencia en trasplante alogénico hematopoyético de células progenitoras en el uso de drogas de quimioterapia y en el trato de pacientes con pancitopenia severa. El control apropiado de la terapia y las complicaciones es solo posible cuando el diagnóstico adecuado y los medios para el tratamiento están a disposición. Ver Advertencias y Precauciones.

DESCRIPCIÓN
Busulfan es un agente alquilante conocido químicamente como 1,4-butanediol, dimetansulfónico. BUSULFAN VARIFARMA inyectable está pensado para ser administrado en forma endovenosa. Se presenta como solución límpida, incolora y estéril en frascos ampolla de 10 ml y de un solo uso.
Cada frasco ampolla de BUSULFAN VARIFARMA contiene 60 mg (6 mg/ml) de Busulfan, el ingrediente activo, un polvo cristalino con una fórmula molecular de $CH_3SO_2O(CH_2)_4OSO_2CH_3$ y un peso molecular de 246 g/mol. El busulfan se disuelve en N-N-dimetilacetamida (DMA) 33% y polietilenglicol.
La solubilidad en agua de Busulfan es 0,1 g/l y el pH de Busulfan diluido aproximadamente 0,5 mg/ml en solución 0,9% de cloruro de sodio para inyección o solución de Dextrosa al 5% para inyección, según se recomienda para perfusión, refleja el pH del diluyente utilizado y varía de 3,4 a 3,9.
BUSULFAN VARIFARMA se debe diluir con Cloruro de Sodio 0,9% o Dextrosa al 5% para inyección, antes de una perfusión endovenosa.

INDICACIONES:
BUSULFAN VARIFARMA seguido de ciclofosfamida está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la mejor opción disponible. BUSULFAN VARIFARMA a continuación de fludarabina está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos candidatos para un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. BUSULFAN VARIFARMA seguido de ciclofosfamida o melfalan está indicado como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes pediátricos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Grupo farmacoterapéutico: Alquilsulfonatos. Código ATC: L01AB01.

Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción:
El busulfan 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
Busulfan en combinación con ciclofosfamida
En adultos
Los datos de seguridad y eficacia de busulfan en combinación con ciclofosfamida, como tratamiento previo al TCPH autólogo o alogénico convencional, provienen de dos ensayos clínicos: Estudio 1 y Estudio 2. 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 busulfan en perfusión cada 6 horas hasta un total de 16 dosis y un posterior tratamiento con ciclofosfamida 60 mg/kg una vez al día durante dos días. Las variables principales de eficacia en estos ensayos fueron la mieloablación, el prendimiento del injerto, la aparición de recaídas y la supervivencia. En ambos estudios, todos los pacientes recibieron un régimen de dosis de busulfan de 16/16. Ningún paciente abandonó el estudio a consecuencia de reacciones adversas atribuibles a busulfan. 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 Estudio 1, y de 10 días (intervalo: 8-19 días) en los pacientes de autotrasplante Estudio 2. En todos los pacientes evaluados prendió el injerto. No hubo rechazo primario ni secundario del injerto. La mortalidad total y la mortalidad sin recaídas a más de 100 días después del trasplante fueron, respectivamente, (8/61) 13% y (6/61) 10% en los pacientes de alotrasplante. Durante el mismo periodo, no se produjo ninguna muerte entre los receptores de autotrasplante.
Población pediátrica
Los datos de seguridad y eficacia de busulfan en combinación con ciclofosfamida, o con melfalan, como tratamiento previo al TCPH autólogo o alogénico convencional, provienen del ensayo clínico Estudio 3. Los pacientes recibieron la dosificación descripta en la sección Posología y Forma de Administración.
Todos los pacientes experimentaron una intensa mielosupresión. El tiempo transcurrido hasta alcanzar un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) > 0,5 x 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.

Busulfan en combinación con fludarabina
En adultos
Los datos de seguridad y eficacia de busulfan en combinación con fludarabina como tratamiento previo al TCHP alogénico proviene de una revisión de la literatura de 7 estudios publicados en 731 pacientes con neoplasia mieloide y linfoide en los que se notificaba el uso de busulfan 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 busulfan durante 2 o 3 días consecutivos. La dosis total de busulfan por paciente fue de entre 6,4 mg/kg y 9,6 mg/kg. La combinación de fludarabina permitió una suficiente mieloablación modulada por la intensidad del régimen de acondicionamiento a través de la variación del número de días de perfusión de busulfan. 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 fludarabina (3 días de busulfan). En este estudio, en todos los pacientes menos uno, se prendió el injerto, con una mediana de 15 días (intervalo, 10-23) después del alotrasplante. La incidencia acumulada de la recuperación de neutrófilos en el día 28 fue del 98,8% (IC 95%, 85,7% - 99,9%). El injerto de plaquetas tuvo lugar con una mediana de 9 días (intervalo, 1-16) después del alotrasplante. La tasa de supervivencia global a dos años fue de 61,9% (IC 95%, 51,1% - 72,7%). A los dos años, la incidencia acumulada de mortalidad sin recaída MSR fue de 11,3% (IC 95%, 5,5% - 19,3%), y la de recaída o progresión en un alotrasplante fue de 43,8% (IC 95%, 31,1% - 55,7%). Las estimaciones de Kaplan-Meier de DFS a dos años fue de 49,9% (IC 95%, 32,6% - 72,7%).

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

Farmacocinética en adultos
Absorción
La farmacocinética del busulfan 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 busulfan 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 busulfan 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 busulfan.

Distribución
El volumen terminal de distribución Vz estuvo comprendido entre 0,62 y 0,85 l/kg. Los valores de concentración de busulfan 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 busulfan 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.

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 busulfan 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 busulfan, después de la administración intravenosa de busulfan. 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 busulfan) 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 busulfan por vía intravenosa administrada, tanto como perfusión individual (3,2 mg/kg) como por perfusión dividida en 4 veces (0,8 mg/kg), proporciona una equivalente exposición plasmática diaria con similar variabilidad tanto inter como intra-individual. Como resultado, el control del AUC del busulfan 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 busulfan 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 busulfan 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 busulfan intravenoso una vez al día.

Grupos de población especiales
Insuficiencia hepática o renal
Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del busulfan intravenoso no han sido evaluados. Los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del busulfan intravenoso no han sido evaluados. En cualquier caso, el riesgo de hepatotoxicidad puede aumentar en esta población. Los datos disponibles sobre busulfan 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. 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 busulfan en niños sobre el área de superficie corporal o edad.
La posología recomendada en niños, como se detalla en Posología y Forma de Administración, 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% cada uno de < 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 busulfan (monitorización terapéutica de medicamentos) para ajuste de dosis, podría mejorar las concentraciones óptimas de busulfan 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.

Datos preclínicos sobre seguridad
El busulfan es mutagénico y clastogénico. Mostró su mutagenicidad en Salmonella typhimurium, Drosophila melanogaster y ácaros. El busulfan 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 busulfan por vía oral.
El busulfan 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 busulfan como carcinógeno para el hombre. La OMS ha concluido que hay una relación causal entre la exposición al busulfan y el cáncer. Los datos disponibles en animales corroboran el potencial carcinógeno del busulfan. La administración intravenosa de busulfan en los ratones aumentó significativamente la incidencia de tumores del timo y de los ovarios.
El busulfan 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 busulfan 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 busulfan 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 dimetilacetamida 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 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
La administración de BUSULFAN VARIFARMA debe estar supervisada por un médico cualificado, con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.
BUSULFAN VARIFARMA se administra antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Posología
BUSULFAN VARIFARMA en combinación con ciclofosfamida o melfalan
Adultos
La dosis y el esquema de administración recomendados son:
- 0,8 mg/kg peso corporal (PC) de busulfan 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 16° dosis de BUSULFAN VARIFARMA (ver sección Interacción con otros medicamentos).

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

Peso corporal real(kg)	Dosis de Busulfan (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 o
- una administración de 140 mg/m^2 de melfalan iniciado al menos 24 horas después de la 16° dosis de BUSULFAN VARIFARMA (ver sección Interacción con otros medicamentos).

Busulfan 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).

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

Busulfan en combinación con fludarabina
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 busulfan mediante perfusión diaria única de 3 horas de duración inmediatamente después de fludarabina durante 2 o 3 días consecutivos.

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

Pacientes de edad avanzada
No se ha investigado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se ha notificado en publicaciones más de 500 pacientes de edad superior a 55 años, dando lugar a resultados de eficacia similares a pacientes más jóvenes. No se consideró necesario un ajuste de dosis.

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^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 busulfan se excreta moderadamente en orina, no se recomienda realizar una modificación de la dosis en estos pacientes. No obstante, se recomienda precaución (ver secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática
Busulfan, no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Advertencias y Precauciones).

Forma de administración
Precauciones que deben *tomarse antes de manipular o administrar este medicamento*
BUSULFAN VARIFARMA se debe diluir antes de la administración. Se debe conseguir una concentración final de aproximadamente 0,5 mg/ml de busulfan. BUSULFAN VARIFARMA 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 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.
No se debe administrar busulfan 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 busulfan.
Se recomienda administrar estos medicamentos anticonvulsivos desde las 12 horas previas a la primera dosis de busulfan 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 Advertencias y Precauciones e Interacciones con otros medicamentos).
Se deben administrar antieméticos antes de la primera dosis de busulfan y después se continuará según el esquema fijado de acuerdo a procedimientos locales.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
Embarazo (ver sección fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
A consecuencia del tratamiento con BUSULFAN VARIFARMA 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 < 0,5x10^9/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 x10^9/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 < 0,5x10^9/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 x10^9/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 Propiedades Farmacocinéticas). Las células en la anemia de Fanconi presentan hipersensibilidad a agentes de entrecruzamiento. Existe experiencia clínica limitada relativa al uso de busulfan como parte de un régimen de acondicionamiento previo al TCPH en niños con anemia de Fanconi. Por ello, debe utilizarse BUSULFAN VARIFARMA con precaución en este tipo de pacientes.

Insuficiencia hepática
Busulfan, no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Puesto que el busulfan se metaboliza principalmente en el hígado, se debe tener precaución cuando se utilice BUSULFAN VARIFARMA 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 BUSULFAN VARIFARMA. 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 Reacciones Adversas)
Se debe tener cuidado cuando se administre paracetamol antes (< 72 horas) o durante el tratamiento con busulfan, ya que el paracetamol, puede reducir el metabolismo del busulfan (ver sección Interacciones con otros medicamentos).
Según indican los estudios clínicos, ninguno de los pacientes tratados experimentó taponamiento cardiaco u otras manifestaciones específicas de toxicidad cardiaca atribuibles a BUSULFAN VARIFARMA. A pesar de ello, se debe vigilar con regularidad la función cardiaca de los pacientes que reciban BUSULFAN VARIFARMA (ver sección Reacciones Adversas).
En los ensayos con busulfan, 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 busulfan 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 Reacciones Adversas).
Durante el tratamiento con BUSULFAN VARIFARMA, se debe valorar la vigilancia periódica de la función renal (ver sección Reacciones Adversas).
Se han notificado convulsiones con la administración de dosis elevadas de busulfan. Es necesario extremar las precauciones cuando se administre la dosis recomendada de BUSULFAN VARIFARMA 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 busulfan 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 busulfan (ver sección Interacciones con otros medicamentos).
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 (International Agency for Research on Cancer - IARC) ha clasificado el busulfan como carcinógeno en el hombre. La Organización Mundial de la Salud ha concluido que existe una relación causal entre la exposición al busulfan y el cáncer. Los pacientes con leucemia tratados con busulfan desarrollaron muy diversas anomalías citológicas y, en algunos casos, desarrollaron cáncer. Se piensa que el busulfan puede provocar leucemia.

Fertilidad
El busulfan puede provocar infertilidad. Por tanto, se debe advertir a los varones tratados con BUSULFAN VARIFARMA 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 BUSULFAN VARIFARMA produzca infertilidad irreversible. En pacientes premenopáusicas puede aparecer de forma frecuente supresión ovárica y amenorrea con síntomas propios de la menopausia. El tratamiento con busulfan 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 Fertilidad, embarazo y lactancia y Datos preclínicos sobre seguridad).
Se han notificado casos de microangiopatíatrombótica después del trasplante de células hematopoyéticas (TCH), incluyendo casos mortales, en tratamientos de acondicionamiento a dosis altas en los que busulfan se administró en combinación con otro tratamiento de acondicionamiento.

Interacción con otros medicamentos
No se ha llevado a cabo un ensayo clínico específico para evaluar la interacción entre busulfan administrado por vía intravenosa e itraconazol o metronidazol. Según estudios publicados, la administración de itraconazol a pacientes adultos tratados con dosis elevadas de busulfan puede provocar un menor aclaramiento de busulfan. También, hay casos publicados de aumento de los niveles plasmáticos de busulfan después de la administración de metronidazol. Los pacientes que son tratados a la vez con busulfan e itraconazol o metronidazol deben ser vigilados estrechamente por los posibles signos de toxicidad de busulfan.
No se ha observado ninguna interacción cuando se combina busulfan 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 busulfan. Así pues, se recomienda un especial cuidado a la hora de combinar ambos principios activos.
En adultos a los que se administró la pauta de tratamiento con ciclofosfamida, se ha notificado que el intervalo entre la última administración oral de busulfan 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 busulfan oral y la primera de ciclofosfamida fue > 24 horas, se ha observado una menor incidencia de enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y otros tipos de toxicidad asociadas a este tratamiento.
No hay una ruta metabólica común entre busulfan y fludarabina.
En adultos, para el régimen de fludarabina, los estudios publicados no han notificado ninguna interacción medicamentosa entre busulfan intravenoso y fludarabina.
En la población pediátrica a la que se administró la pauta de tratamiento busulfan y melfalan se ha notificado que la administración de melfalan antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfan 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 busulfan puede disminuir cuando ambos principios activos se administran de forma conjunta (ver sección Advertencias y Precauciones).
La fenitoína o las benzodiazepinas se administraron para la profilaxis de convulsiones en pacientes que participaron en los ensayos clínicos realizados con busulfan por vía intravenosa (ver secciones Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones).
Se ha notificado que la administración sistémica concomitante de fenitoína a pacientes que reciben altas dosis de busulfan oral aumentan el aclaramiento de busulfan, 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 busulfan.
En los datos de busulfan 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 busulfan por vía intravenosa. En este estudio, 24 pacientes adultos recibieron clonazepam (0,025 - 0,03 mg/kg/día como perfusión continúa 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 busulfan por vía intravenosa en la terapia basada entre 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 busulfan y los antieméticos de tipo 5 -HT3 tales como el ondansetrón y el granisetrón.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
El TCPH está contraindicado en mujeres embarazadas; por tanto, BUSULFAN VARIFARMA está contraindicado durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (muerte embriofetal y malformaciones) (ver sección Datos preclínicos de seguridad).
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de busulfan o DMA en mujeres embarazadas. Se ha notificado pocos casos de anomalías congénitas, tras la administración de pequeñas dosis de busulfan 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 busulfan y DMA se excretan en la leche materna. Debido al potencial carcinogénico de busulfan observado en estudios en animales y en humanos, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con busulfan.
Fertilidad
El busulfan 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 esperma antes de tratamiento, por la posibilidad de esterilidad irreversible (ver sección Advertencias y Precauciones).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No procede.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad Busulfan en combinación con ciclofosfamida o melfalán.
En adultos
La información referente a las reacciones adversas procede de dos ensayos clínicos (n=103) de busulfan. 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 TCPH 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 1 (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 hepatobiliares: 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 busulfan, un paciente falleció a causa de un síndrome de distress respiratorio agudo con consiguiente insuficiencia respiratoria asociada a una fibrosis intersticial pulmonar.

Población pediátrica
La información referente a las reacciones adversas procede del ensayo clínico realizado en pacientes pediátricos (n=55). Las manifestaciones de toxicidad hepática y respiratoria graves fueron consideradas como consecuencias previsibles del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante.

Trastornos del sistema inmunológico: Los datos sobre la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda fueron recopilados en pacientes con 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 hepatobiliares: 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.

Busulfan en combinación con fludarabina
En adultos
El perfil de seguridad de busulfan en combinación con fludarabina se ha estudiado a través de una revisión de reacciones adversas notificadas en datos publicados de ensayos clínicos en régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. En estos estudios, un total de 1.574 pacientes recibieron FB como régimen de acondicionamiento de intensidad reducida antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
La mielosupresión e inmunosupresión son los efectos terapéuticos deseados del régimen de acondicionamiento y por ello no fueron considerados como reacciones adversas.

Infecciones e infestaciones: La ocurrencia de infecciones o reactivación de infecciones de agentes oportunistas refleja principalmente el estado inmune del paciente que recibe un régimen de acondicionamiento.
La reacción adversa infecciosa más frecuente fue la reactivación del Citomegalovirus (CMV) (rango: 30,7% - 80,0%), reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB) (rango: 2,3% - 61%), infecciones bacterianas (rango: 32,0% - 38,9%) e infecciones víricas (rango: 1,3% - 17,2%).

Trastornos gastrointestinales: 59,1% fue la mayor frecuencia de náuseas y vómitos, y 11% la mayor frecuencia de estomatitis.

Trastornos renales y urinarios: Se ha sugerido que el régimen de acondicionamiento que contiene fludarabina estaba asociado con una mayor incidencia de infecciones oportunistas después del trasplante debido al efecto inmunosupresor de la fludarabina. La cistitis hemorrágica tardía que tiene lugar 2 semanas después del trasplante está probablemente relacionada con una infección viral/reactivación viral. Se ha notificado cistitis hemorrágica incluyendo cistitis hemorrágica inducida por infección viral en un rango entre el 16% y 18,1%.

Trastornos hepatobiliares: Se ha notificado enfermedad venooclusiva (VOD) 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.
Las causas notificadas más frecuentes de MRT/MSR fueron infecciones/sepsis, enfermedad injerto contra huésped, 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 postcomercialización se han incluido en las tablas como "frecuencia no conocida".

Busulfan en combinación con ciclofosfamida o melfalan
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 endócrinos				Hipo-gonadismo**
Trastornos 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				Cataratas Adelgaza-miento 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, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos Hipo	Hiperventi-lación 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			
Trastornos renales y urinarios	Oliguria Disuria	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 busulfan IV.
*** Notificado en la postcomercialización de busulfan oral.

Busulfan en combinación con fludarabina
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 acondicionamiento de intensidad reducida para los cuales estaba claramente identificada la población tratada con FB, sea cual sea el esquema de administración de busulfan 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*
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	Náusea 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 Aumento 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

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

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 BUSULFAN VARIFARMA distinto al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En ausencia de este trasplante, la dosis de BUSULFAN VARIFARMA recomendada constituye en sí una sobredosis de busulfan. 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 busulfan es dializable, por tanto se debe considerar la diálisis en caso de sobredosis. Puesto que el busulfan 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 BUSULFAN VARIFARMA 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.

Válido para Argentina:
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
La estabilidad química y física durante el uso después de la dilución en la solución inyectable de dextrosa 5% o en cloruro de sodio 0,9%, ha quedado confirmada en los siguientes plazos:
- 8 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) después de la dilución cuando se conserva a 20°C ± 5°C;
- 12 horas después de la dilución cuando se conserva entre 2°C y 8°C, (incluyendo el tiempo de perfusión).

PRESENTACIÓN
Envase conteniendo 8 frascos ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 53.214

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar,
Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina Gosis - Farmacéutica

Importado y distribuido por: BIOETHIC PHARMA S.A.
Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel.: 021 492032/4.
D.T: QF Andrea Paciello. Reg. Prof. 4637
Venta autorizada por DNVS del MSPyBS
Registro Sanitario 25332-01-EF
VENTA BAJO RECETA

En caso de sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología.
Gral. Santos y F.R Moreno - Asunción. Tel. 021 204800.

Fecha última revisión: Octubre 2019

511-000-363 - V2-OCT21

VARIFARMA