

	<b>FICHA TECNICA BUSULFAN 60 mg/10 mL .</b>			
	<b>Versión</b>	<b>Fecha de próxima revisión</b>	<b>Código</b>	<b>Página</b>
	1	Sept - 2026	DT-GEN-10	1 de 9

## 1. INFORMACION GENERAL

<b>NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>	Buslera 60 mg/10 mL x 10 mL concentrado para solución para infusión
<b>PRESENTACION COMERCIAL</b>	Caja plegadiza x 1 vial de vidrio transparente tipo I
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Busulfán
<b>FORMA FARMACEUTICA</b>	Solución inyectable
<b>VIA DE ADMINISTRACION</b>	Intravenosa
<b>REGISTRO SANITARIO</b>	-
<b>TITULAR</b>	Biomedical Pharma SAS
<b>TIEMPO DE VIDA UTIL</b>	3 años
<b>MEDICAMENTO DE CONTROL</b>	No

## 2. INFORMACION FARMACOLOGICA

<b>INDICACIONES</b>	Busulfan seguido de ciclofosfamida, está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas, en pacientes adultos cuando la combinación se considera la mejor opción disponible. Busulfan seguido de ciclofosfamida o el Melfalán está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.
<b>DOSIFICACION Y VIA DE ADMINISTRACION</b>	<p>La administración de Busulfan debe estar supervisada por un médico cualificado, con experiencia en tratamientos de acondicionamiento previos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.</p> <p>Posología</p> <p>Busulfan en combinación con cliclofosfamida o melfalán</p> <p>En adultos</p> <p>La dosis y el régimen de administración recomendados son:</p> <p>0,8 mg/kg peso corporal (PC) de busulfano mediante una perfusión de 2 horas de duración. Esta dosis debe administrarse cada 6 horas durante 4 días consecutivos,</p>

hasta un total de 16 dosis, posteriormente, se administrarán 60 mg/kg/día de ciclofosfamida durante un periodo de 2 días. El tratamiento con ciclofosfamida deberá iniciarse, como mínimo, 24 horas después de la administración de la 16ª dosis de Busulfan.

Población pediátrica (de 0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busulfan es la siguiente:

Peso corporal real (kg)	Dosis de Busulfan (mg/kg)
Menor 9	1,0
9 a 16	1,2
16 a 23	1,1
23 a 34	0,95
Mayor 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.

El tratamiento con ciclofosfamida o melfalán deberá iniciarse, como mínimo, 24 horas después de la administración de la 16ª dosis de Busulfan

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 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).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes como dimetilacetamida (dma), polietilenglicol.

Versión	Fecha de próxima revisión	Código	Página
1	Sept - 2026	DT-GEN-10	3 de 9

	<p>Embarazo. Está contraindicado en mujeres embarazadas; Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (letalidad embrionaria y fetal y malformaciones). no hay ninguna o la cantidad limitada de datos de la utilización de este medicamento o dma en mujeres embarazadas. Unos pocos casos de anomalías congénitas se han reportado con dosis bajas de Busulfan oral, no necesariamente atribuible a la sustancia activa, y el tercer trimestre la exposición puede estar asociada con una alteración crecimiento intrauterino retardado.</p>
<p><b>PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS</b></p>	<p>Hematológicas: A la dosis recomendada de Busulfan inyección, la mielo supresión profunda es universal, y puede manifestarse como neutropenia, trombocitopenia, anemia, o una combinación de los mismos. los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección o sangrado local o sistémico. Su estado hematológico debe ser evaluado con frecuencia.</p> <p>Información para los pacientes: El aumento del riesgo de una segunda neoplasia maligna se debe explicar al paciente.</p> <p>Pruebas de laboratorio: Los pacientes que reciben Busulfan deben ser controlados diariamente con un conteo sanguíneo completo, incluyendo recuento diferencial y de plaquetas recuento cuantitativo, hasta que el injerto se ha demostrado.</p> <p>Para detectar la hepatotoxicidad, que puede anunciar el inicio de la enfermedad hepática ven oclusiva, transaminasas séricas, fosfatasa alcalina y bilirrubina deben ser evaluados diariamente a través de bmt día +28. Busulfan deben administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en trasplante de células madre hematopoyéticas. Manejo adecuado de las complicaciones derivadas de su administración sólo es posible cuando son adecuadas diagnóstico y tratamiento están fácilmente disponibles.</p> <p>Las siguientes advertencias se refieren a diferentes efectos fisiológicos de Busulfan en la creación del trasplante alogénico: hematológicas: la más frecuente consecuencia grave de tratamiento con Busulfan a la dosis recomendada y la programación es profunda mielo supresión, que ocurre en todos los pacientes. severa granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de los mismos puede desarrollar. frecuentes conteos sanguíneos completos, incluyendo las diferencias de glóbulos blancos, plaquetas y cuantitativos deben ser</p>

Versión	Fecha de próxima revisión	Código	Página
1	Sept - 2026	DT-GEN-10	4 de 9

monitorizados durante el tratamiento y hasta que la recuperación se logra. Recuento de neutrófilos absolutos cayó por debajo de  $0,5 \times 10^9/l$  en una mediana de 4 días post-trasplante en el 100% de los pacientes tratados en el estudio clínico de busulfan. el nivel absoluto de neutrófilos recuperado a un promedio de 13 días hábiles siguientes al trasplante alogénico cuando g-csf profiláctico se utiliza en la mayoría de los pacientes. trombocitopenia ( $<25.000/mm^3$  o que requieran transfusión de plaquetas) se produjo en un promedio de 5 ó 6 días en el 98% de los pacientes. Anemia (hemoglobina  $<8,0 g/dl$ ) se produjo en el 69% de los pacientes. terapia de antibióticos y de plaquetas y de glóbulos rojos soporte se debe utilizar cuando sea médicamente indicado.

Neurológicos: Las convulsiones han sido reportadas en aquellos pacientes que reciben altas dosis orales de Busulfan en dosis que producían niveles de medicamento en plasma similares a los obtenidos tras la dosis recomendada de Busulfan.

Pese al tratamiento profiláctico con fenitoína, una convulsión (1/42 pacientes) se informó durante un ensayo clínico de trasplante autólogo de Busulfan. este episodio se produjo durante la parte ciclofosfamida del régimen de acondicionamiento, 36 horas después de la última dosis de Busulfan. tratamiento profiláctico anti-convulsivo debe ser iniciado antes de tratamiento con busulfan.

Se deberá tener precaución cuando se administre la dosis recomendada de Busulfan a pacientes con una historia de desorden convulsivo o trauma de cabeza o quienes están recibiendo otro medicamento potencialmente epileptogénico.

Hepáticos:

La literatura actual sugiere que el área alta de Busulfan en la concentración plasmática versus valores curva de tiempo (auc) ( $>1.500 mo/min$ ) puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad ven oclusiva hepática (hvod).

Los pacientes que han recibido radioterapia previa, mayor o igual a tres ciclos de quimioterapia, o realizar un trasplante de células progenitoras pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hvod con la dosis recomendada y el régimen de Busulfan.

Basado en el examen clínico y hallazgos de laboratorio, enfermedad ven oclusiva hepática se diagnosticó en un

Versión	Fecha de próxima revisión	Código	Página
1	Sept - 2026	DT-GEN-10	5 de 9

8% (5/61) de los pacientes tratados con Busulfan en el entorno del trasplante alogénico, fue fatal en 2/5 casos (40%), y ha producido una mortalidad general de hvod en toda la población de estudio de 2/61 (3%). tres de los cinco pacientes diagnosticados con hvod fueron encontrados retrospectivamente cumplir con los criterios de jones. la incidencia de hvod reportado en la literatura de los ensayos aleatorios controlados fue de 7.7 % a 12%.  
 Cardíaco: El taponamiento cardíaco se ha reportado en pacientes pediátricos con talasemia (8/400 o 2% en una serie) que recibieron altas dosis de Busulfan y ciclofosfamida oral como el régimen preparatorio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Seis de los ocho niños murieron y otros dos fueron salvados por rápida pericardiocentesis.  
 Dolor abdominal y vómito precedido de taponamiento en la mayoría de los pacientes. ninguno de los pacientes tratados en el busulfan inyección ensayos clínicos experimentados taponamiento cardíaco.  
 Pulmonar: la displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar es una enfermedad rara pero grave complicación después de la terapia crónica con busulfan. la edad media de aparición de los síntomas es de 4 años después de la terapia (rango 4 meses a 10 años). acta 11 de 2014 segunda parte numeral 3.1.2.1

**INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS**

Se debe vigilar la aparición de signos propios de toxicidad por busulfan cuando se emplee itraconazol como profilaxis antifúngica por vía intravenosa. 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 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 veno-oclusiva 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 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 glutathione disponible en la sangre y los tejidos, el aclaramiento de busulfan puede disminuir cuando ambos principios activos se administran de forma conjunta.

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, 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 busulfano se ha visto que no hay evidencia de un efecto de inducción de la fenitoína.

No se han observado interacciones entre el busulfano y fluconazol (antifúngico), o los antieméticos de tipo 5-HT3 tales como el ondansetrón y el granisetron.

**REACCIONES ADVERSAS**

La información referente a las reacciones adversas procede de dos ensayos clínicos (n=103) de busulfan. Las manifestaciones graves de toxicidad hemática, 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 (EICH) que, a pesar de no guardar una relación directa, constituyeron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCHP alogénico. Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

La mielo-depresión y la inmunodepresión eran los efectos terapéuticos deseados en el tratamiento de acondicionamiento. Así pues, todos los pacientes experimentaron una intensa citopenia: leucopenia 96%, trombocitopenia 94%, y anemia 88%. La mediana del tiempo hasta alcanzar neutropenia fue de 4 días tanto en pacientes autólogos como alogénicos. La mediana de la duración de la neutropenia fue de 6 días para los pacientes autólogos y de hasta 9 días para los pacientes alogénicos. 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 se notificó

Versión	Fecha de próxima revisión	Código	Página
1	Sept - 2026	DT-GEN-10	7 de 9

como crónica 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%.

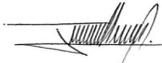
Trastornos hepato biliares: El 15% de las reacciones adversas graves incluyeron toxicidad hepática. La enfermedad venooclusiva hepática es una complicación potencial reconocida del acondicionamiento post trasplante. Seis de los 103 pacientes (6%) experimentaron enfermedad venooclusiva hepática (EVOH). La enfermedad venooclusiva hepática apareció en el 8,2% (5/61) de los pacientes alogénicos (resultó mortal en 2 pacientes) y en el 2,5% (1/42) de los pacientes autólogos. Se observó un incremento en los niveles de bilirrubina (n=3) así como de la ASAT (n=1). De los cuatro pacientes con hepatotoxicidad plasmática grave, dos estaban entre los 8 diagnosticados con EVOH. 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. Reacciones adversas en población pediátrica La información referente a las reacciones adversas procede de un 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 se

	<b>FICHA TECNICA BUSULFAN 60 mg/10 mL .</b>			
	<b>Versión</b>	<b>Fecha de próxima revisión</b>	<b>Código</b>	<b>Página</b>
	1	Sept - 2026	DT-GEN-10	8 de 9

	<p>notificó como crónica 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.</p>
<b>SOBREDOSIS</b>	<p>El efecto tóxico principal es una profunda mielo ablación y pancitopenia pero el sistema nervioso central, hígado, pulmón, y tracto gastrointestinal pueden verse también afectados.</p> <p>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.</p>
<b>ALMACENAMIENTO</b>	<p>Almacenar en nevera entre 2°C y 8°C. No refrigerar. Conservar en su empaque original para protegerlo de la luz.</p>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<p>Acta comisión revisora Invima No 11 DE 2014 SEGUNDA PARTE NUMERAL 3.1.2.1          Busulfano Fresenius Kabi 6mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG  <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140922129617/anx_129617_es.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140922129617/anx_129617_es.pdf</a></p>

### 3. APROBACION DEL DOCUMENTO

	Nombre	Cargo	Firma	Fecha
Autor	Jaime Moreno	Director Técnico		26.09.2023
Revisó/ Aprobó	Martha Moreno	Gerente General		28.09.2023

	<b>FICHA TECNICA BUSULFAN 60 mg/10 mL .</b>			
	<b>Versión</b>	<b>Fecha de próxima revisión</b>	<b>Código</b>	<b>Página</b>
	1	Sept - 2026	DT-GEN-10	9 de 9

#### 4. HISTORICO DE MODIFICACIONES

Descripción	Versión	Fecha
Documento nuevo	1	28.09.2023