



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8220

BUENOS AIRES, 02 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010820-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ALKERANA / MELFALAN, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MELFALAN 50 mg/10 ml, autorizado por el Certificado N° 43.500.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 203 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

d |



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8220

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:


ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 122 a 134, 140 a 152 y 158 a 170, e información para el paciente de fojas 188 a 192, 193 a 197 y 198 a 202, desglosando de fojas 122 a 134 y 188 a 192, para la Especialidad Medicinal denominada ALKERANA / MELFALAN, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MELFALAN 50 mg/10 ml, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.500 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010820-14-4

DISPOSICIÓN N° 8220
2


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto

8220



ALKERANA

Melfalán 50 mg /10 ml
Inyectable

Industria Inglesa

Venta bajo receta archivada

Fórmula Cualitativa-Cuantitativa

Cada vial contiene:

Melfalano Clorhidrato.....50 mg
Povidona K 12.....20 mg
Ácido Clorhídrico.....34.50 mg

Cada vial de diluyente contiene:

Citrato de Sodio..... 0.20 g
Propilenglicol.....6.00 ml
Etanol 95%..... 0.52 ml
Agua grado inyectable c.s.p..... 10 ml

ACCIÓN:

Agente citotóxico y alquilante.

INDICACIONES

ALKERANA inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple para quienes la terapia por vía oral no es adecuada.

CONTRAINDICACIONES

Melfalán no debe utilizarse en pacientes cuya enfermedad ha demostrado resistencia a este agente previamente. No debe administrarse a pacientes que tienen hipersensibilidad demostrada al melfalán.

Laboratorio Vanfarma S.A.
Farm. Silvia Gosis
M.N. 12457 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

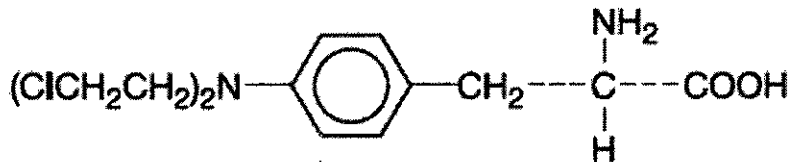
8220

**DESCRIPCIÓN:**

ALKERANA inyectable se suministra como polvo liofilizado estéril, no pirógeno. Cada vial de uso único contiene melfalán clorhidrato equivalente a 50 mg de melfalán y povidona. ALKERANA inyectable se reconstituye con el diluyente estéril proporcionado. Cada vial de diluyente estéril contiene citrato de sodio, propilenglicol, etanol (96%), y agua para inyectables para un total de 10 ml. ALKERANA inyectable se administra por vía endovenosa (EV).

Melfalán, también conocido como mostaza de L-fenilalanina, mostaza de fenilalanina, L-PAM, o L-sarcolisina, es una fenilalanina derivada de la mostaza de nitrógeno. Melfalán es un agente alquilante bifuncional activo contra enfermedades neoplásicas seleccionadas en seres humanos. Se conoce químicamente como 4 - [bis (2-cloroetil) amino] L-fenilalanina. La fórmula molecular es: $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ y el peso molecular es 305,20.

La fórmula estructural es



Melfalán es el L-isómero activo del compuesto y fue sintetizado por primera vez en 1953.

Melfalán es prácticamente insoluble en agua y tiene un pKa₁ de ~ 2.5. CAS: 148-82-3

FARMACOLOGÍA:

Melfalán es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermedios de carbonio a partir de cada uno de los dos grupos de bis-2-cloroetil permite la alquilación a través de un enlace covalente con el nitrógeno en posición 7 de la guanina en el ADN, el enlace cruzado de dos cadenas de ADN y evita, de este modo, la replicación celular. Al igual que otros agentes alquilantes bifuncionales, es activo contra células tumorales en reposo y de rápida división.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de melfalán después de la administración EV ha sido ampliamente estudiada en pacientes adultos. Luego de la inyección, las concentraciones plasmáticas disminuyeron rápidamente de manera bi exponencial con una fase distribución y semivida de eliminación terminal de aproximadamente 10 y 75 minutos, respectivamente.

Las estimaciones del promedio de eliminación total vararon entre los estudios, pero se observaron los valores típicos de aproximadamente 7 a 9 ml / min por kg (250 a 325 ml / min por m²). Un estudio reveló que en dosis repetidas de 0,5 mg / kg cada 6 semanas, la eliminación de melfalán

Laboratorio Farifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12751 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



disminuyó a 8,1 mL / min por kg después del primer ciclo, a 5,5 ml / min por kg después del tercer ciclo, pero no disminuyó sensiblemente después del tercer ciclo. La media (\pm SD) de las concentraciones plasmáticas máximas de melfalán en pacientes con mieloma a los que se les administró la droga en forma endovenosa en dosis de 10 o 20 mg / m² fueron $1,2 \pm 0,4$ y $2,8 \pm 1,9$ μ g / ml, respectivamente.

El volumen de distribución a estado estacionario de melfalán es de 0.5 l/kg. La penetración en el fluido cefalorraquídeo (CSF) es baja. El alcance de la unión a las proteínas plasmáticas de melfalán varía desde 60% a 90%. La albúmina sérica es la principal proteína de unión, mientras que la α_1 -glicoproteína ácida parece representar alrededor del 20% de la unión a proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 30% de la droga está (en forma covalente) unida irreversiblemente a las proteínas plasmáticas. Se determinó que la interacción con las inmunoglobulinas es insignificante.

Melfalán se elimina del plasma principalmente por hidrólisis química en forma de monohidroximelfalán y dihidroximelfalán. Además de estos productos de hidrólisis, no se han observado otros metabolitos de melfalán en humanos. Aunque la contribución a la eliminación renal de melfalán parece ser baja, en un estudio se observó un aumento en la incidencia de leucopenia grave en pacientes con elevado nitrógeno ureico en sangre (BUN) luego de 10 semanas de tratamiento.

ENSAYOS CLÍNICOS

Un estudio aleatorio comparó prednisona más melfalán EV con prednisona más melfalán oral en el tratamiento de mieloma. Como se señala más adelante, las tasas de respuesta general en la semana 22 fueron comparables; sin embargo, debido a cambios en el diseño del ensayo, no es posible sacar conclusiones en cuanto a la actividad relativa de las dos formulaciones después de la semana 22.

Ambos brazos de tratamiento recibieron prednisona oral a 0.8 mg/kg por día con dosis que disminuyeron luego de 6 semanas. Las dosis de melfalán en cada brazo fueron:

Brazo 1: melfalán oral 0.15 mg/kg por día x 7 seguido de 0.05 mg/kg por día cuando el recuento de glóbulos blancos comenzó a aumentar.

Brazo 2: Melfalán EV 16 mg/m² una vez cada 2 semanas x 4 (durante 6 semanas) seguido de la misma dosis cada 4 semanas.

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 2151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



Las dosis de melfalán se ajustaron de acuerdo con los siguientes criterios:

TABLA 1.

Criterios para el ajuste de dosis en un ensayo clínico aleatorio.

GB/mm ³	Plaquetas	Porcentaje de dosis total
≥4000	≥100.000	100
≥3000	≥75.000	75
≥2000	≥50.000	50
<2000	<50.000	0

Ciento siete pacientes fueron asignados aleatoriamente al brazo de tratamiento de melfalán oral y 203 pacientes al brazo de tratamiento con melfalán EV. Más pacientes tuvieron una clasificación de riesgo insuficiente (58 % versus 44 %) y una alta carga tumoral (51% versus 34%) en el brazo de tratamiento oral en comparación con el brazo de tratamiento EV (P <0,04). Las tasas de respuesta en la semana 22 se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2: Tasas de respuesta en la Semana 22

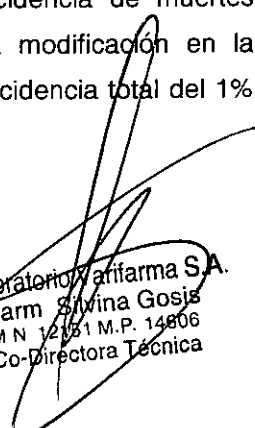
Brazo inicial	Pacientes evaluables	Entrevistados n (%)	P
Melfalán oral	100	44 (44 %)	P <0.2
Melfalán EV	195	74 (38 %)	

Debido a los cambios en el diseño del protocolo luego de la semana 22, no se pueden comparar otros parámetros de eficacia, tales como la duración de la respuesta y la supervivencia.

La mielotoxicidad severa (GB ≤ 1,000 y / o plaquetas ≤ 25.000) fue más común en el brazo de melfalán EV (28%) que en brazo de tratamiento de melfalán oral (11%).

Se observó una asociación entre la función renal pobre y la mielosupresión; en consecuencia, una enmienda al protocolo requirió una reducción del 50% en la dosis de melfalán EV si el BUN resultaba ≥ 30 mg / dl (≥ 10.71 mmol / L). La tasa de leucopenia grave en el brazo de tratamiento EV en pacientes con BUN superior a 30 mg / dl (≥ 10.71 mmol / L) disminuyó del 50% (8/16) antes de la enmienda de protocolo, al 11% (3/28) (P = 0,01) luego de la enmienda.

Antes de la modificación en la dosificación, hubo un 10% (8/77) de incidencia de muertes relacionadas con la droga en el brazo de tratamiento EV. Luego de la modificación en la dosificación, esta incidencia fue del 3% (3/108). Esto se compara con una incidencia total del 1% (1/100) de muertes relacionadas con la droga en el brazo de tratamiento oral.


 Laboratorio Farifarma S.A.
 Farm. Sylvia Gosis
 M.N. 12151 M.P. 14806
 Co-Directora Técnica

8220



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

ALKERANA debe administrarse en dosis cuidadosamente ajustadas bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de agentes citotóxicos.

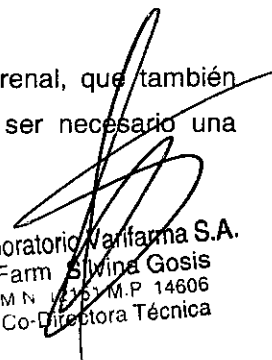
La inmunización mediante vacunas de organismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos. Puede producirse supresión de médula ósea grave con infección resultante o sangrado. Dado que ALKERANA es un agente mielosupresor potente, es fundamental que se preste especial atención al control del recuento hematológico para evitar la posibilidad de mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia de médula ósea irreversible. Consecuentemente, se deben realizar las siguientes pruebas al inicio de la terapia y antes de cada dosis subsiguiente de ALKERANA: recuento de plaquetas, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, y diferencial. La trombocitopenia y / o leucopenia son indicadores de la necesidad de detener la terapia hasta que los recuentos hematológicos se hayan recuperado lo suficiente. Los recuentos hematológicos frecuentes son esenciales para determinar la dosis óptima y para evitar toxicidad. Se debe considerar el ajuste de la dosis sobre la base de los recuentos hematológicos en el nadir y el día del tratamiento. (Véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

Los recuentos hematológicos pueden continuar decreciendo luego de la supresión del tratamiento, por lo que ante el primer signo de un descenso anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, debe interrumpirse el tratamiento en forma temporal. Los ensayos controlados que comparan melfalán vía EV con melfalán vía oral, han mostrado mayor mielosupresión con la formulación EV. ALKERANA debe utilizarse con extrema precaución en pacientes cuya reserva de médula ósea podría verse comprometida por irradiación previa o quimioterapia o cuya función ósea está recuperándose de un tratamiento citotóxico anterior.

Las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron la formulación EV (véase REACCIONES ADVERSAS). Estas reacciones suelen ocurrir luego de múltiples ciclos de tratamiento. El tratamiento es sintomático. La infusión debe interrumpirse inmediatamente, seguido de la administración de expansores de volumen, agentes vasopresores, corticosteroides o antihistamínicos a discreción del médico. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, no se debe volver a administrar melfalán vía EV u oral dado que también se han informado reacciones de hipersensibilidad con melfalán oral. ALKERANA solución inyectable puede causar daño tisular local si ocurre extravasación, y por consiguiente, no debe ser administrado por inyección directa en una vena periférica. En todos los casos en los que el uso de ALKERANA inyectable se considera para quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y la utilidad de la droga en comparación con el riesgo de eventos adversos.

Insuficiencia renal:

La eliminación de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, que también pueden tener supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesario una


Laboratorio Vanifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 1235 M.P. 14606
Co-Directora Técnica



reducción de la dosis (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN), y estos pacientes deberán ser cuidadosamente observados. En un ensayo, se observó un aumento de la supresión de médula ósea en pacientes con niveles de BUN ≥ 30 mg / dl (≥ 10.71 mmol / L). La reducción al 50% en la dosis de melfalán vía EV disminuyó la incidencia de supresión de médula ósea severa en la última parte de este estudio.

Carcinogénesis y Mutagénesis:

Se han informado tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia no linfocítica aguda, síndrome mielo-proliferativo, y carcinoma, en pacientes con cáncer tratados con agentes alquilantes (inclusive melfalán). Algunos pacientes también recibieron otros agentes quimioterapéuticos o radioterapia. No es posible realizar la cuantificación precisa del riesgo de síndrome mieloproliferativo o el carcinoma. Se ha informado que melfalán, al igual que los demás agentes alquilantes, es leuquemogénico.

Se ha informado leucemia aguda luego del tratamiento con melfalán para enfermedades como el melanoma maligno amiloide, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario. Los informes publicados sobre leucemia en pacientes que han recibido melfalán (y otros agentes alquilantes) sugieren que el riesgo de leucemogénesis aumenta con la cronicidad del tratamiento y con la dosis acumulada.

Una comparación de pacientes con cáncer de ovario que recibieron agentes alquilantes con aquellas que no, incluido melfalán, demostró un aumento significativo de la incidencia de leucemia aguda. Los potenciales beneficios de la terapia con ALKERANA deben sopesarse a título individual teniendo en cuenta el posible riesgo de inducción de una segunda neoplasia maligna.

Aunque no se han realizado estudios de carcinogenicidad adecuados y bien controlados en animales, existe una clara evidencia de los estudios en animales que melfalán es cancerígeno. La administración intraperitoneal (IP) de melfalán en ratas ($5,4$ o $10,8$ mg / m²) y ratones ($2,25$ o $4,5$ mg / m²) tres veces por semana durante 6 meses consecutivos seguida de una observación posterior durante 12 meses produjo sarcoma peritoneal en ratas y tumores de pulmón y linfosarcomas (machos) en ratones. Los tumores de pulmón también se incrementaron en los otros dos estudios en ratones (dosis total: 144 mg / m² dérmica, administrada en 10 inyecciones durante más de un período de 10 semanas; $3,2-51$ mg / m² IP administrado en 12 inyecciones durante un período de 4 semanas), mientras que en uno de estos estudios (dérmico) se observó un aumento de los papilomas cutáneos, aunque no en forma significativa.

Se observaron aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con melfalán. Melfalán ha demostrado que causa daños en las cromátidas y cromosomas en los linfocitos humanos a una dosis única de 20 mg por vía EV ($\sim 10,6$ mg / m², comparable a una dosis terapéutica de 16 mg / m²) y en células de médula ósea de ratas a una dosis intramuscular única de 6 mg / m². Melfalán también mostró efectos mutagénicos en células germinales de ratones machos a $17,1 - 21,9$ mg / m²."

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 42151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8 220



Deterioro de la fertilidad:

Melfalán causa supresión de la función ovárica en mujeres pre-menopáusicas, lo que resulta en amenorrea en un número significativo de pacientes. También se ha informado supresión testicular reversible e irreversible. No se han realizado estudios de fertilidad en animales. Sin embargo, existe evidencia de algunos estudios en animales que muestran que melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. Por lo tanto, es posible que ALKERANA cause esterilidad temporal o permanente en pacientes de sexo masculino.

USO DURANTE EL EMBARAZO (Categoría D):

En vista de sus propiedades mutagénicas y similitud estructural con compuestos teratogénicos conocidos, es posible que melfalán cause defectos congénitos en la descendencia de pacientes tratados con el fármaco. Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Al igual que con todas las quimioterapias citotóxicas, se deben tomar precauciones anticonceptivas cuando uno de los miembros de la pareja está siendo tratado con ALKERANA.

El uso de ALKERANA debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En todo caso individual se debe evaluar el potencial riesgo en comparación con el beneficio esperado para la madre.

Aunque no se han llevado a cabo estudios adecuados con animales con melfalán vía EV, se ha demostrado que melfalán vía oral y EV es teratogénico y embriogénico en estudios con animales. Una sola dosis de 5 mg / kg IP (30 mg / m²) cuando se la administró durante el día 6 o 9 de gestación en la rata resultó embrioletal y teratogénico, y una dosis única de 3 mg / kg IP (18 mg / m²) fue teratogénico cuando se administró durante el día 6. Las malformaciones resultantes de la administración de melfalán incluyen alteraciones en el cerebro (el subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele) y el ojo (anoftalmía y microftalmia), reducción de la mandíbula y la cola, así como exomfalia (hernia umbilical).

En un estudio de embriotoxicidad por dosis repetidas en ratas, (0,33, 1 y 3 mg / kg / día PO en los días de gestación 7-17; dosis totales: 22, 66 y 198 mg / m² PO, respectivamente; cf. dosis clínica de 16 mg / m² EV), todas las dosis fueron maternotóxicas (aumento de peso reducido y mortalidad ocurridos a altas dosis). Se observaron muertes intrauterinas, reducción fetal y peso de las crías y el aumento del peso de las crías durante el período de lactancia en los grupos que recibieron dosis medias y altas, pero la supervivencia de las crías durante el período de lactancia se redujo en todas las dosis. Melfalán mostró una reducción de la osificación en ≥ 1 mg / kg / día y un aumento de la incidencia de las anomalías de las costillas y deterioro del desarrollo de la cría (retraso en la erupción de los incisivos, conducta de campo abierto significativamente diferente) en dosis altas.

No se han realizado estudios en animales para investigar los efectos peri y post-natales de melfalán.

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
Av. N. 2151 M.P. 14606
C/o Directora Técnica

d

8220



Uso durante la lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche materna humana. Las pacientes que reciben ALKERANA no deben amamantar.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Ciclosporina:

Se ha descrito una función renal alterada en pacientes trasplantados de médula ósea que fueron condicionados con dosis altas de melfalán vía endovenosa y que posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped.

Cisplatino / Carmustina:

El cisplatino puede afectar la cinética de melfalán mediante la inducción de la disfunción renal y, posteriormente, alterar la eliminación de melfalán. Melfalán vía EV puede también reducir el umbral de toxicidad pulmonar de Carmustina.

Ácido nalidíxico:

Cuando el ácido nalidíxico y melfalán EV se administran simultáneamente, se ha informado que la incidencia de enterocolitis necrótica hemorrágica severa se incrementa en pacientes pediátricos.

Vacunas:

No se recomiendan las vacunaciones con vacunas con microorganismos vivos en individuos inmunocomprometidos (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente información sobre las reacciones adversas se basa en los datos de la administración tanto por vía oral como por vía endovenosa de melfalán como agente único, utilizando varios cronogramas de dosis diferentes para el tratamiento de una amplia variedad de tumores malignos.

Hematológico:

El efecto secundario más común es la supresión de médula ósea, lo que lleva a la leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los nadires del recuento de glóbulos blancos y de plaquetas por lo general se producen de 2 a 3 semanas después de tratamiento, con una recuperación en 4 a 5 semanas luego del tratamiento. Se ha reportado insuficiencia de médula ósea irreversible. También se ha informado leucemia aguda (Véase Carcinogenicidad y mutagenicidad).

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gósis
M.N. 12751 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



Gastrointestinal:

Las alteraciones gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea son muy comunes a altas dosis de ALKERANA, la estomatitis es muy común en ratas a dosis convencionales. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se torna en toxicidad limitante de la dosis en pacientes a los que se les administró altas dosis de ALKERANA en asociación con rescate hematopoyético de células madres. El pre tratamiento con ciclofosfamida parece a reducir la severidad del daño gastrointestinal inducido por altas dosis de ALKERANA y para más detalles se debería consultar la literatura. La ulceración oral ocurre con poca frecuencia. Se ha informado toxicidad hepática, incluida la enfermedad veno-oclusiva.

Hipersensibilidad.

Se reportaron reacciones agudas de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, en 2,4% de 425 pacientes que recibieron ALKERANA inyectable para el tratamiento del mieloma (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Las reacciones características fueron urticaria, prurito, erupciones en la piel, edema, y en algunos pacientes, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Estos pacientes parecían responder al tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, no se debe administrar nuevamente melfalán vía EV u oral, dado que también se han informado reacciones de hipersensibilidad con melfalán vía oral. Raramente también se observó paro cardíaco en asociación con este tipo de eventos.

Varios:

Otras reacciones adversas informadas incluyen hipersensibilidad de la piel, ulceración de la piel en el sitio de la inyección, necrosis de la piel que rara vez requiere, erupciones maculopapulares, prurito, vasculitis, reacción alérgica y neumonitis intersticial. Sensación subjetiva y transitoria de calor y / o hormigueo es muy común.

Se han informado trastornos hepáticos que van desde pruebas de función hepática anormales hasta manifestaciones clínicas tales como hepatitis e ictericia. En asociación con estos casos se ha informado enfermedad veno-oclusiva.

Se han reportado casos de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar. También ha habido informes de casos de fibrosis pulmonar mortal y anemia hemolítica luego del tratamiento con melfalán.

La alopecia es muy común a dosis altas y común a dosis convencionales.

Se ha observado un aumento significativo temporal de la urea en sangre en las primeras etapas de la terapia con melfalán en pacientes con mieloma que padecen daño renal.

Se observan con mucha frecuencia atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia y aumentos en creatina fosfoquinasa en sangre tras la perfusión aislada en las extremidades, en tanto que se observa con frecuencia el síndrome compartimental. Se desconoce la incidencia de necrosis muscular y rabdomiolisis en este entorno.

Laboratorio Farifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Pruebas de laboratorio:

Se deben realizar hemogramas completos con diferenciales durante el curso del tratamiento con ALKERANA. Al menos, se debe obtener una determinación antes de cada dosis. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados a fin de detectar alguna consecuencia a raíz de la supresión de médula ósea, que incluyen infecciones graves, hemorragias y anemia sintomática. Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

Dosis:

La dosis habitual EV es de 16 mg / m². La droga se administra en una sola infusión durante 15 a 20 minutos. ALKERANA se administra en intervalos de 2 semanas durante cuatro dosis, luego, después de la recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas. La evidencia disponible sugiere que entre alrededor de un tercio y la mitad de los pacientes con mieloma múltiple muestran una respuesta favorable a la droga. La experiencia con melfalán vía oral sugiere que se deben administrar ciclos repetidos dado que la mejora puede continuar lentamente durante muchos meses, y se puede perder el máximo beneficio si se abandona el tratamiento prematuramente. Se debe considerar el ajuste de la dosis en función de los recuentos de glóbulos en el nadir y el día de tratamiento.

Uso geriátrico.

La experiencia clínica con ALKERANA no ha identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente geriátrico debe ser cautelosa y reflejar la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca reducida y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico.

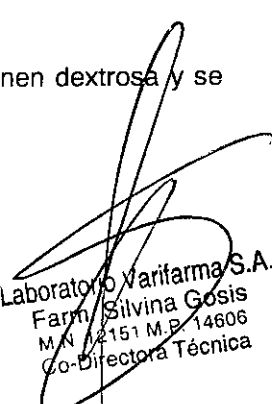
No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Pacientes con insuficiencia renal:

La eliminación de ALKERANA, aunque varía, se reduce en la insuficiencia renal.

Se debe considerar una reducción de la dosis de hasta el 50% en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y se debe determinar la dosis posterior de acuerdo con el grado de supresión hematológica. (Véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

ALKERANA inyectable no es compatible con soluciones de infusión que contienen dextrosa y se recomienda utilizar SOLO infusión de cloruro de sodio endovenosa 0,9% p / v.


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvana Gosis
M.N. 2151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



Precauciones de administración:

Al igual que con otros compuestos tóxicos, se debe tener precaución en manipular y preparar la solución de ALKERANA. Se deben consultar las pautas adecuadas para el manejo de los compuestos citotóxicos. Pueden ocurrir reacciones cutáneas asociadas con la exposición accidental. Se recomienda el uso de guantes de látex o PVC descartables, mascarilla, gafas protectoras y un delantal descartable. Si la solución de ALKERANA toma contacto con la piel o mucosas, inmediatamente lave la piel o mucosa con abundante agua fría y jabón. En tales casos, se recomienda consultar al médico.

En caso de contacto con los ojos, lavar INMEDIATAMENTE con cloruro de sodio y concurrir rápidamente al médico. Si hay solución de cloruro de sodio disponible, se puede utilizar un abundante volumen de agua.

Cualquier derrame debe ser tratado de inmediato (por personal que utilice la ropa protectora adecuada), trapeándolo con toallas de papel húmedas descartables que se colocan en una bolsa de eliminación para residuos de alto riesgos. Las superficies contaminadas deben lavarse con abundante agua.

Preparación para la administración / Estabilidad:

1. ALKERANA inyectable debe reconstituirse A TEMPERATURA AMBIENTE al inyectar rápidamente los 10 ml del diluyente suministrado directamente en el vial de polvo liofilizado mediante la utilización de una aguja estéril (calibre 20 o de mayor diámetro) y una jeringa. Inmediatamente agitar el vial enérgicamente hasta obtener una solución clara. Esto proporciona una solución de melfalán de 5 mg/mL con un pH de aproximadamente 6,5. Para obtener una adecuada disolución es importante agregar rápidamente el diluyente como una única cantidad, y agitar vigorosamente de forma inmediata.
2. **Inmediatamente** diluir la dosis a ser administrada en 0,9% de Cloruro de Sodio inyectable a una concentración de no más de 0,45 mg / ml.
3. Administrar el producto diluido durante un mínimo de 15 minutos.
4. Administración completa dentro de los 60 minutos siguientes a la reconstitución.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar si existen partículas extrañas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. En caso de observarse, no utilizar este producto.

El tiempo transcurrido entre la reconstitución / dilución y administración de ALKERANA debe ser el mínimo posible ya que las soluciones reconstituidas y diluidas de ALKERANA son inestables.

Durante un tiempo breve de tan solo 30 minutos, se ha detectado un derivado del citrato de melfalán en el material reconstituido a partir de la reacción de ALKERANA con el diluyente estéril para ALKERANA. Tras una dilución posterior con una solución salina, casi el 1% de la concentración nominal de melfalán se hidroliza cada 10 minutos.

Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



Si la solución reconstituida se almacena a 5 ° C, se forma un precipitado. NO REFRIGERAR EL PRODUCTO RECONSTITUÍDO. ALKERANA inyectable no contiene agentes antimicrobianos. Es para un único uso en un solo paciente. La solución no utilizada debe desecharse (véase ELIMINACIÓN).

SOBREDOSIS

Síntomas y signos.

Se han notificado casos de muerte por sobredosis. Las sobredosis, inclusive una dosis de hasta 290 mg / m², han producido los siguientes síntomas: náuseas y vómitos graves, disminución de la consciencia, convulsiones, parálisis muscular y efectos colinomiméticos. También puede sobrevenir un daño en la mucosa gastrointestinal. La mucositis severa, estomatitis, colitis, diarrea, y hemorragia del tracto gastrointestinal se producen a dosis altas (> 100 mg / m²). Los incrementos en las enzimas hepáticas y enfermedad veno-oclusiva se observan con poca frecuencia. Se ha observado hiponatremia significativa causada por secreción asociada inapropiada del síndrome de la hormona antidiurética (ADH). Rara vez se ha informado nefrotoxicidad y síndrome de dificultad respiratoria en adultos.

Tratamiento:

El principal efecto tóxico es la supresión de médula ósea, lo que lleva a leucopenia, trombocitopenia y anemia. Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los parámetros hematológicos durante al menos 4 semanas, luego de la sobredosis hasta que haya evidencia de la recuperación. Un estudio no controlado sugiere que la administración de médula ósea autóloga o factores de crecimiento hematopoyéticos (por ejemplo, filgrastim) puede acortar el período de pancitopenia. Se deben implementar medidas complementarias generales y transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas y antibióticos, según el médico lo considere necesario. Este medicamento no se elimina del plasma en un grado significativo por hemodiálisis o hemoperfusión. Un paciente pediátrico sobrevivió a 254 mg / m² de sobredosis al recibir tratamiento de apoyo estándar.

PRESENTACIÓN

ALKERANA inyectable se suministra en una caja de cartón que contiene un vial de vidrio transparente de único uso con clorhidrato de melfalán liofilizado equivalente a 50 mg de melfalán y un vial de 10 ml de vidrio transparente con diluyente estéril.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30 ° C. Proteger de la luz.

Laboratorio YariFarm S.A
Farm. Silvina Gostis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



ELIMINACIÓN

ALKERANA solución inyectable debe desecharse de la manera apropiada indicada para la eliminación de productos químicos tóxicos, por ejemplo, incineración a alta temperatura.

Alkeran es una marca registrada de Aspen. Todos los derechos reservados.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.500

**Elaborado por: Glaxo Wellcome Operations UK Limited (Barnard Castle) (Diluyente)/
GlaxoSmithKline SPA, Italia.**

Importado por: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson E. Corazza, Farmacéutico.



Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Silvina Goetts
M.N. 1215 / M.P. 14606
Co-Directora Técnica

d

8220



Prospecto de Información al Usuario

ALKERANA 50 mg/10 ml.

Inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es ALKERANA Inyectable y para qué se utiliza
2. Antes de tomar ALKERANA Inyectable
3. Cómo tomar ALKERANA Inyectable
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ALKERANA Inyectable
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ALKERANA inyectable y para que se utiliza

ALKERANA es un polvo liofilizado inyectable que se presenta como un vial de polvo liofilizado conteniendo 50 mg de Melfalán (en forma de hidrocloreuro) y un vial con solvente-diluyente para reconstitución del liofilizado.

ALKERANA pertenece al grupo de medicamentos denominados citotóxicos. Se utiliza para tratar determinados tipos de cáncer y ciertas alteraciones en la sangre.

2. ANTES DE USAR ALKERANA Inyectable

No use ALKERANA Inyectable

En caso que haya experimentado previamente una reacción alérgica frente a Melfalán o a cualquiera de los componentes citados anteriormente.

Tenga especial cuidado con ALKERANA Inyectable

- Si está usted embarazada

Laboratorio ~~Vanfarma~~ S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12/51 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

d

8220



- Si piensa quedarse embarazada o va a ser padre de un hijo. ALKERANA Inyectable puede dañar el esperma, los óvulos o al bebé y por ello se deben tomar las medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo mientras usted o su pareja estén tomando estos comprimidos. Pregunte a su médico.
- Si está usted en período de lactancia
- Si ha sido vacunado recientemente, o está planeando vacunarse con una vacuna con microorganismos vivos.
- Si usted está tomando o es probable que tome ácido nalidíxico o ciclosporina mientras toma o poco después de usar ALKERANA Inyectable
- Si actualmente recibe o ha recibido recientemente radioterapia o quimioterapia
- Si padece alguna enfermedad del riñón

ALKERANA Inyectable ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO QUE SÓLO DEBE UTILIZARSE BAJO LA DIRECCION DE MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE TALES AGENTES.

Embarazo

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Siempre que sea posible deberá evitarse el uso de ALKERANA Inyectable durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere cualquier riesgo potencial para el feto.

Como con todos los fármacos citotóxicos, se aconseja adoptar medidas anticonceptivas apropiadas cuando alguno de los miembros de la pareja esté recibiendo tratamiento con ALKERANA Inyectable.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

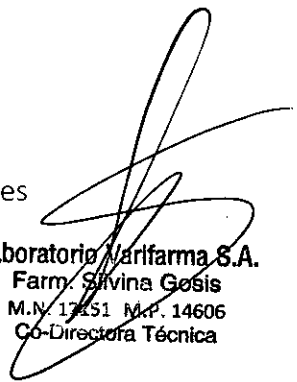
Las madres que se encuentren en periodo de lactancia y bajo tratamiento con ALKERANA Inyectable no deberán amamantar a sus bebés.

Toma o uso de otros medicamentos:

En general, informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica.

3. CÓMO USAR ALKERANA Inyectable

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas.


Laboratorio Marifarma S.A.
Farm. Silvina Gósis
M.N. 17451 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



Recuerde usar su medicamento.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con ALKERANA Inyectable. No suspenda el tratamiento antes.

ALKERANA Inyectable debe ser administrado siempre por un profesional sanitario cualificado y nunca por uno mismo.

La dosis a recibir de ALKERANA Inyectable dependerá del tratamiento que se indique.

Si estima que la acción de ALKERANA Inyectable es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Periódicamente, su médico le indicará que se haga un análisis de sangre, con el fin de comprobar el recuento sanguíneo, y cambiar la dosis si fuera necesario.

En caso que vaya a someterse a una operación quirúrgica, comunique a su médico o anestésista que está usando ALKERANA Inyectable.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, ALKERANA Inyectable puede tener efectos adversos.


- Se ha notificado que melfalán puede causar cáncer en algunos pacientes que han sido tratados con el medicamento
- Se puede reducir la producción de células a nivel de la médula ósea
- En las mujeres puede interrumpirse el ciclo menstrual
- En los hombres, la producción de esperma puede verse reducida o detenida.

Algunas personas pueden ser alérgicas a los medicamentos. Si padece alguno de los síntomas siguientes inmediatamente después de haber tomado ALKERANA Inyectable, informe a su médico inmediatamente:-

- aparición súbita de "pitos" y dolor u opresión en el pecho
- hinchazón de párpados, cara, labios, boca o lengua
- erupción en la piel o urticaria en cualquier parte del cuerpo.

Consulte inmediatamente con su médico si aparece alguno de los síntomas siguientes mientras está en tratamiento con ALKERANA Inyectable:

- Si se siente enfermo, pierde el apetito, tiene diarrea o vómitos.
- Si le aparecen úlceras en la boca, erupción cutánea y/o picor


Laboratorio Yarifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12171 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

2

8220



- Se pueden producir efectos en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre de forma regular, pero usted debe comentarle si advierte cualquier signo de fiebre o infección o si presenta cualquier hematoma o hemorragia de forma inesperada.
- Si observa cualquier pérdida del cabello, especialmente si está recibiendo una dosis alta de ALKERANA Inyectable.

Si se observa cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ALKERANA Inyectable

Mantenga ALKERANA Inyectable fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar protegido de la luz.

Caducidad:

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6. INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN DIRIGIDAS AL PROFESIONAL SANITARIO

ALKERANA Inyectable debe prepararse, a temperatura ambiente, reconstituyendo el polvo liofilizado con 10 ml del solvente-diluyente adjunto, agitando hasta que se disuelva completamente. La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg/ml de melfalan anhidro a un pH de 6,5 aproximadamente.

La solución de ALKERANA Inyectable presenta una estabilidad limitada y debe prepararse inmediatamente antes de su uso. La solución que no se utilice debe desecharse.

No se debe refrigerar la solución reconstituida porque tendrá lugar una precipitación.

Si Melfalan se administra a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C el tiempo total transcurrido desde la preparación de la solución inyectable a la finalización de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas.

Si se detecta turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Fórmula:

Cada vial Alkerana Inyectable contiene: Melfalano Clorhidrato, Povidona K12, Ácido Clorhídrico.

Cada vial del diluyente contiene: Citrato de sodio, Propilenglicol, Etanol 95%, Agua para inyectables c.s.p.


Laboratorio Marifarma S.A.
Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica

8220



Presentación: Frasco vial conteniendo 10 ml.

Conservación: a temperatura entre 15° y 30°C y al abrigo de la luz el frasco liofilizado y el diluyente.

La forma reconstituida debe ser administrada al paciente entre 15 y 60 minutos de la reconstitución. No debe refrigerarse la solución reconstituida

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Elaborado por: Glaxo Wellcome Operations UK Limited (Barnard Castle) (Diluyente)/ GlaxoSmithKline SPA, Italia.

Importado por: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469, Béccar - Buenos Aires – Argentina. Director Técnico: Nelson E. Corazza, Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

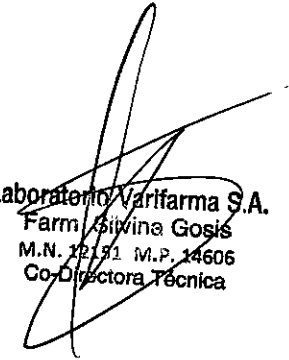
Certificado N° 43.500

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-123


Laboratorio Varifarma S.A.
Farm. Sivina Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Co-Directora Técnica