



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPENSACIÓN N° **2973**

BUENOS AIRES, **27 ABR 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004204-11-5 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 rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MELFALAN VARIFARMA / MELFALAN, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 50mg, aprobada por Certificado N° 55.211.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

**RESOLUCIÓN N° 2973**

Que a fojas 69 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MELFALAN VARIFARMA / MELFALAN, aprobada por Certificado N° 55.211 y Disposición N° 4965/09, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 39, 49 y 59, para los rótulos y de fojas 40 a 48, 50 a 58 y 60 a 68, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4965/09 los rótulos autorizados por la foja 39 y los prospectos autorizados por las fojas 40 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

**2973**

DISPOSICIÓN N°

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.211 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

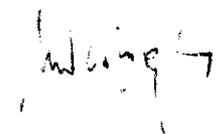
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004204-11-5

DISPOSICION N°

js

**2973**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.973**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.211 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MELFALAN VARIFARMA / MELFALAN, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 50mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4965/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017123-04-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos	Anexo de Disposición N° 4965/09.-	Rótulos de fs. 39, 49 y 59, corresponde desglosar fs. 39. Prospectos de fs. 40 a 48, 50 a 58 y 60 a 68, corresponde desglosar de fs. 40 a 48.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.211 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **27 ABR 2011** de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-004204-11-5

DISPOSICIÓN Nº

js

**2973**

*W. 1107*  
**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

## PROYECTO DE ROTULO



MELFALAN VARIFARMA  
MELFALAN 50 mg  
Polvo Liofilizado Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Melfalan ( como clorhidrato)	50.00 mg
Povidona	20.00 mg
Manitol	100.00 mg

Cada frasco ampolla de reconstitución contiene:

Citrato de sodio	200.00 mg
Propilenglicol	6.00 ml
Etanol 96 %	0.52 ml
Agua para inyección csp	10.00 ml

Este envase contiene:

1 Frasco ampolla con polvo liofilizado y una ampolla de disolvente

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30 °C

Posología: Ver prospecto adjunto

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: -----

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469.

Béccar. Buenos Aires. - 4723-2831

Dirección Técnica: Liliana B Aznar. Farmacéutica

Nota: este proyecto de rotulo se repetirá en los envases de 3, 5 y 10 frascos ampollas

LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Farm. LILIANA B. AZNAR  
MAT. 0744  
DIRECTORA TECNICA

2973



PROYECTO DE PROSPECTO

**MELFALAN VARIFARMA**  
**MELFALAN 50 mg**  
Polvo Liofilizado Inyectable

Venta Bajo receta Archivada

Industria Argentina

**COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla contiene:

Melfalan ( como clorhidrato)	50.00 mg
Povidona	20.00 mg
Manitol	100.00 mg

Cada frasco ampolla de reconstitución contiene:

Citrato de sodio	200.00 mg
Propilen glicol	6.00 ml
Etanol 96 %	0.52 ml
Agua para inyección cs	10.00 ml

**Acción Farmacológica:**  
Antineoplásico

**Propiedades Farmacológicas:**

Propiedades farmacodinámicas

Melfalan es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermedios carbonilo a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetil permite la alquilación a través de un enlace covalente con el nitrógeno en posición 7 de guanina en el DNA, el enlace cruzado entre dos cadenas de DNA y la inhibición de la replicación celular. La farmacocinética de Melfalan vía intravenosa administrado tanto a dosis convencionales como a dosis elevadas, se describe muy bien a través de un modelo bicompartimental biexponencial. En 8 pacientes tratados con una única dosis en bolus de 0,5 a 0,6 mg/kg, se registraron unas semividas iniciales y terminales de 7,7 + 3,3 min y 108 + 20,8 min, respectivamente. Tras la inyección de Melfalan, se detectaron monohidroxiMelfalan y dihidroxiMelfalan en el plasma de los pacientes alcanzándose niveles máximos a los 60 y 105 min, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 + 6 min cuando se añadió Melfalan a suero in vitro de pacientes (37 °C) lo cual indicó que la degradación espontánea en lugar del metabolismo enzimático puede ser el determinante principal de la semivida del fármaco en el hombre.

Tras la administración de una perfusión de 2 minutos de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg) a 10 pacientes con cáncer de ovario o mieloma múltiple, las semividas inicial y terminal fueron, respectivamente, de 8,1 + 6,6 min y

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**  
Farm. LUCIANA BAZNAR  
MAT. 10744  
DIRECTORA TECNICA

de 76,9 + 40,7 min. En este estudio, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y en el compartimento central fueron de 29,1 + 13,6 l y 12,2 + 6,5 l, respectivamente, registrándose un aclaramiento medio de 342,7 + 96,8 ml/min.

En 15 niños y 11 adultos tratados con altas dosis de Melfalan por vía intravenosa (140 mg/m), con diuresis forzada, las semividas inicial y terminal fueron de 6,5 + 3,6 min y de 41,4 + 16,5 min, respectivamente. Se registraron semividas medias inicial y terminal de 8,8 + 6,6 min y de 73,1 + 45,9 min en 28 pacientes aquejados de varios tumores tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m<sup>2</sup> mediante una perfusión de 2 a 20 min de duración. Los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y compartimento central fueron, respectivamente, de 40,2 + 18,3 l y de 18,2 + 11,7 l, siendo el aclaramiento medio de 564,6 + 159,1 ml/min.

Tras la perfusión hipertérmica (39 °C) en extremidad inferior con 1,75 mg/kg de peso corporal, las semividas inicial y terminal fueron de 3,6 + 1,5 min, y de 46,5 + 17,2 min, respectivamente, en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado. Los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y compartimento central, fueron, respectivamente, de 2,87 + 0,8 l y de 1,01 + 0,28 l, registrándose un aclaramiento medio de 55,0 + 9,4 ml/min.

#### **Acción Terapéutica:**

Melfalan es un fármaco citotóxico que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades malignas con tales agentes. Como Melfalan es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento debiendo retrasarse o ajustarse la administración del fármaco en caso necesario.

Nota En esta fórmula, se incorpora polivinilpirrolidona (PVP, Povidona), a una concentración de 20 mg por vial liofilizado. Se ha seleccionado una PVP de bajo peso molecular de calidad farmacéutica K12, ya que está libre de hidracina y de pirógenos y se considera adecuada para su uso en un producto parenteral. Una revisión de la literatura disponible relativa a PVP, demostró el carácter inerte desde el punto de vista biológico del compuesto y, en particular, PVP de bajo peso molecular se elimina rápidamente del organismo. No se considera que el empleo de PVP para las indicaciones establecidas y propuestas, presente ningún problema de tipo toxicológico. Los datos toxicológicos en animales avalan el carácter inerte de PVP desde el punto de vista biológico. Su toxicidad aguda y crónica es extremadamente baja. PVP no es un agente irritante ni sensibilizante.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

El perfil de toxicidad de Melfalan, tanto en animales como en el hombre, se encuentra bien documentado tras muchos años de uso terapéutico. Se sabe que es mutagénico en animales habiéndose observado aberraciones cromosómicas en el hombre. Melfalan, al igual que otros agentes alquilantes, puede producir leucemia en el hombre. El riesgo de la aparición de leucemia debe ser valorado frente al potencial beneficio terapéutico al considerar la utilización de Melfalan.

#### **Mutagenicidad**

Melfalan es una sustancia mutagénica en animales habiéndose observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco

LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Farm. LILIANA B. AZNAR  
MAT. 0744  
DIRECTORA TÉCNICA

### Carcinogenicidad

Cada vez existe mayor evidencia de que Melfalan, al igual que otros agentes alquilantes puede producir leucemia en el hombre. Se ha notificado la aparición de leucemia aguda tras el tratamiento prolongado con Melfalan en enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas al frío y cáncer de ovario.

La comparación entre pacientes con cáncer de ovario tratados con agentes alquilantes y pacientes que no habían sido tratados con dichas sustancias, incluido Melfalan, demostró una mayor incidencia de leucemia aguda.

El riesgo de aparición de leucemia debe sopesarse frente al potencial efecto terapéutico cuando se considere el empleo de Melfalan.

### Teratogenicidad

No se ha estudiado el potencial teratogénico de Melfalan. A la vista de sus propiedades mutagénicas y de su similitud estructural con compuestos teratogénicos conocidos, es posible que Melfalan pudiera causar defectos congénitos en la descendencia de pacientes tratados con el fármaco.

### Efectos sobre la fertilidad

Melfalan da lugar a la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, produciendo amenorrea en un número importante de pacientes premenopáusicas.

### Indicaciones

Melfalan VARIFARMA Inyectable, administrado por perfusión regional arterial, está indicado en el tratamiento de:

- Melanoma maligno de las extremidades, localizado.
- Sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades.

Melfalan VARIFARMA Inyectable a la dosis intravenosa convencional puede utilizarse en el tratamiento de:

- Mieloma múltiple: Melfalan VARIFARMA Inyectable bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos, resulta tan eficaz como la formulación oral en el tratamiento de mieloma múltiple.

Cáncer de ovario: Melfalan VARIFARMA Inyectable produce respuesta en, aproximadamente, el 50 % de los pacientes con adenocarcinoma avanzado en los ovarios, administrado solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Melfalan VARIFARMA Inyectable, a dosis elevadas por vía intravenosa puede utilizarse

en el tratamiento de :

- Mieloma múltiple: se han conseguido remisiones completas de la enfermedad en hasta el 50 % de los pacientes tratados con altas dosis de Melfalan VARIFARMA Inyectable, con o sin trasplante autólogo de médula ósea, bien como tratamiento de primera elección o para consolidar la respuesta a la quimioterapia citorreductora convencional.

- Neuroblastoma en la infancia: se ha empleado Melfalan VARIFARMA Inyectable en altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea, bien de forma aislada, o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos, para



consolidar la respuesta al tratamiento convencional. Se ha demostrado un notable incremento en la duración de la supervivencia con ausencia de enfermedad mediante un ensayo aleatorio prospectivo que empleó altas dosis de Melfalan frente a ningún otro tratamiento.

### Posología y Forma De Administración

#### Mieloma múltiple

Melfalan VARIFARMA Inyectable se ha utilizado de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos en dosis comprendidas entre 8 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal y 30 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, administrado a intervalos de 2 a 6 semanas. Para más detalles consultar la literatura.

Cuando se utiliza como tratamiento único, la posología intravenosa característica es de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) repetida a intervalos adecuados (por ejemplo una vez cada cuatro semanas), siempre que haya tenido lugar una recuperación del recuento de sangre periférica durante ese periodo.

Los tratamientos con dosis elevadas emplean, normalmente, dosis comprendidas entre 100 y 200 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (aproximadamente entre 2,5 y 5,0 mg/kg de peso corporal), aunque el trasplante autólogo de médula ósea se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. En casos

de alteración renal, la dosis se debe reducir en un cincuenta por ciento. A la vista de la mielosupresión grave inducida por altas dosis de Melfalan VARIFARMA Inyectable, el tratamiento se debe administrar sólo en centros especializados, con los medios adecuados y por médicos con experiencia.

#### Carcinoma Ovárico

Cuando se emplea como tratamiento único por vía intravenosa, a menudo se ha utilizado una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) a intervalos de 4 semanas.

En combinación con otros fármacos citotóxicos, se han empleado dosis intravenosas comprendidas entre 0,3 y 0,4 mg/kg de peso corporal (12-16 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

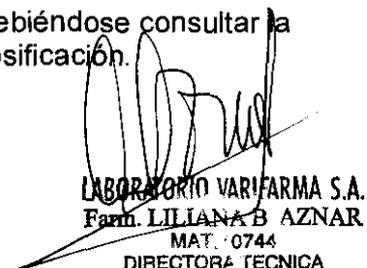
#### Melanoma Maligno

Se ha utilizado Melfalan VARIFARMA Inyectable en perfusión hipertérmica regional como coadyuvante de la cirugía en casos de melanoma maligno inicial y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Debe consultarse la literatura científica para los detalles de la técnica de perfusión y dosificación utilizadas.

#### Sarcoma de tejidos blandos

Se ha empleado Melfalan en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la cirugía.

También se ha administrado Melfalan con actinomicina D debiéndose consultar la literatura científica para ver con detalle los regímenes de dosificación.



LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Firm. LILIANA B. AZNAR  
MAT. 0744  
DIRECTORA TÉCNICA

### Neuroblastoma avanzado

Se han empleado dosis comprendidas entre 100 y 240 mg/m<sup>2</sup> de área superficie corporal (a veces divididas en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto con trasplante autólogo de médula ósea, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos.

### Niños

Melfalan a la dosis convencional, está indicado solo en raras ocasiones en los niños no pudiéndose establecer unas pautas de dosificación.

Se ha administrado a los niños Melfalan VARIFARMA Inyectable en altas dosis junto a trasplante de médula ósea pudiéndose emplear pautas de posología basadas en el área de superficie corporal como en el caso de los adultos.

### Posología en ancianos

Aunque Melfalan se utiliza frecuentemente en ancianos a la dosis convencional, no existe una información específica relativa a la administración a este subgrupo de pacientes.

La experiencia en el empleo de Melfalan a altas dosis en ancianos es limitada. Por lo que se debe asegurar un estado orgánico y funcional correcto antes de utilizar Melfalan VARIFARMA Inyectable en altas dosis en pacientes ancianos.

### Posología en el caso de función renal alterada

En aquellos pacientes con alteración moderada-grave, la dosis inicial de Melfalan VARIFARMA Inyectable debe reducirse en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo a la respuesta hematológica. Siempre se debe llevar a cabo una reducción del 50% cuando se administran dosis elevadas de Melfalan VARIFARMA

Inyectable a pacientes con la función renal alterada. (Ver precauciones/advertencias).

### Preparación de la solución de Melfalan VARIFARMA Inyectable

Melfalan VARIFARMA Inyectable debe prepararse, a temperatura ambiente, reconstituyendo el polvo liofilizado con 10 ml del Solvente-Diluyente agitando hasta que se disuelva completamente. La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg/ml de Melfalano anhidro a un pH de 6,5 aproximadamente.

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

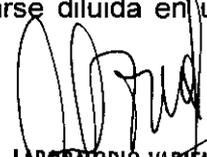
No se debe refrigerar la solución reconstituida porque tendrá lugar una precipitación.

### Administración parenteral

Con la excepción de los casos en los que este indicada una perfusión arterial regional, Melfalan VARIFARMA Inyectable solo se utiliza por vía intravenosa.

Se recomienda que la solución de Melfalan VARIFARMA Inyectable se inyecte lentamente en una solución de perfusión de flujo rápido a través de un catéter.

Si la inyección directa en una perfusión de flujo rápido no resulta adecuada, la solución de Melfalan VARIFARMA Inyectable puede administrarse diluida en una bolsa de perfusión.



LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Farm. LILIANA B. AZNAR  
MAT. 10744  
DIRECTORA TECNICA



Melfalan no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que solo se utilice Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% p/v. Una vez diluido en una solución de perfusión.

Melfalan VARIFARMA Inyectable presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. 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.

Se debe tener cuidado para evitar la posible extravasación de Melfalan en los casos de un escaso acceso venoso y debe considerarse el utilizar una línea venosa central.

Se recomienda la administración a través de una vía venosa central si se administra una dosis elevada de Melfalan con o sin trasplante de médula ósea autólogo.

Se debe consultar la literatura para encontrar una detallada metodología en caso de perfusión regional arterial.

#### **Contraindicaciones**

Melfalan VARIFARMA Inyectable no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente una reacción de hipersensibilidad a Melfalan.

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Melfalan es un agente citotóxico activo que se emplea bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

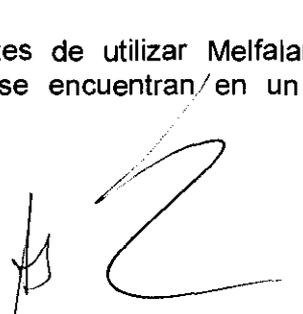
La solución de Melfalan VARIFARMA Inyectable puede originar lesión tisular local si tiene lugar una extravasación y, en consecuencia no se debe administrar por inyección directa en una vena periférica.

Se recomienda que la solución de Melfalan VARIFARMA Inyectable se administre inyectando lentamente en una perfusión intravenosa de flujo rápido a través de un catéter o a través de una línea venosa central.

A la vista de los riesgos implicados y en el nivel de cuidados requeridos, la administración de Melfalan VARIFARMA Inyectable a dosis elevadas debe estar restringida a centros especializados, con los medios apropiados, y realizarse únicamente por médicos experimentados.

En aquellos pacientes que reciban dosis elevadas de Melfalan VARIFARMA Inyectable, se debe considerar la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos, la administración de productos sanguíneos si es necesario, y el mantenimiento de una eliminación renal elevada durante el periodo inmediatamente posterior a la administración de Melfalan mediante hidratación y diuresis forzada.

Se debe asegurar que antes de utilizar Melfalan VARIFARMA inyectable en pacientes ancianos, éstos se encuentran en un estado funcional y orgánico adecuado.



LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Fam. LILIANA BAZNAR  
MAT. 10744  
DIRECTORA TÉCNICA



### **Manejo seguro de Melfalan**

El manejo de las formulaciones de Melfalan debe seguir las pautas del manejo de fármacos citotóxicos de acuerdo a las recomendaciones y/o reglamentaciones locales.

#### **Controles a realizar en paciente**

Como Melfalan es una potente sustancia mielosupresora, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea.

Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

Melfalan debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

#### **Función renal alterada**

Los pacientes con función renal alterada deben ser observados muy de cerca, ya que pueden presentar supresión medular urémica. Se ha observado una elevación temporal notable de urea en sangre en fases tempranas de tratamiento con Melfalan en pacientes con mieloma aquejados de lesión renal.

La reducción de la dosis en un 50% es esencial en pacientes con la función renal alterada tratados con dosis elevadas de Melfalan VARIFARMA Inyectable

#### **Interacciones:**

La administración de ácido nalidíxico junto con Melfalan en altas dosis por vía intravenosa ha producido muertes en niños a causa de enterocolitis hemorrágica. Se ha descrito la aparición de función renal alterada en pacientes con trasplante de médula ósea tratados previamente con altas dosis de Melfalan por vía intravenosa y

que se trataron posteriormente con ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra el huésped.

#### **Embarazo y Lactancia**

Como en el caso del resto de la quimioterapia citotóxica se deben tomar las adecuadas precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja está siendo tratado con Melfalan. La utilización de Melfalan debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso debe valorarse el potencial riesgo para el feto frente al beneficio esperado para la madre. Las madres tratadas con Melfalan no deben alimentar a sus hijos con leche materna.

*Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria* No procede

#### **Reacciones Adversas**

El efecto secundario más común es la depresión de la médula ósea, que conduce a leucopenia y trombocitopenia.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Farm. LILIANA B. AZNAR  
MAT. 10744  
DIRECTORA TÉCNICA



Se han registrado efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos hasta en un 30% de los pacientes tratados con dosis convencionales de Melfalan.

Raramente aparece estomatitis tras dosis convencionales de Melfalan.

La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis llega a limitar la dosis en pacientes tratados con altas dosis de Melfalan por vía intravenosa cuando se ha realizado un trasplante autólogo de médula ósea.

El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de la lesión gastrointestinal inducida por Melfalan a dosis elevadas.

Raramente se han registrado casos de reacciones alérgicas a Melfalan como urticaria, edema, erupciones cutáneas y anafilaxia, en pacientes tratados durante varios meses. Entre estos pacientes tuvieron lugar dos casos de paro cardíaco, siendo reanimados con éxito.

A veces se han detectado erupciones maculopapulares y prurito.

También se han registrado casos de fibrosis pulmonar fatal y anemia hemolítica tras el tratamiento con Melfalano.

También se ha registrado alopecia pero no es común a dosis convencionales. Se ha descrito una sensación subjetiva y pasajera de acaloramiento y/o prurito en, aproximadamente, dos tercios de los pacientes con tumores hematológicos tratados con altas dosis de Melfalan VARIFARMA Inyectable a través de una vía central.

### **Sobredosificación**

#### **Signos y síntomas**

Los efectos inmediatos de una sobredosis aguda por vía intravenosa son las náuseas y los vómitos. También se pueden producir lesiones en la mucosa gastrointestinal habiéndose registrado diarrea, a veces hemorrágica, tras la sobredosificación. El principal efecto tóxico es depresión de la médula ósea que produce leucopenia, trombocitopenia y anemia.

#### **Tratamiento**

Deben tomarse medidas generales de soporte junto con transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas, considerándose la posibilidad de hospitalización, protección antibiótica y el empleo de factores de crecimiento hematológicos.

No existe un antídoto específico. El cuadro sanguíneo debe controlarse de cerca durante al menos 4 semanas después de la sobredosis hasta que se tenga evidencia de recuperación.

### **Presentación:**

Envase conteniendo 1, 3, 5 y 10 frasco ampolla

Melfalan VARIFARMA Polvo Liofilizado para inyectable se presenta en un frasco ampolla de 10 ml, provisto de un tapón de goma de butilo sellado con un sello de aluminio con un casquete para abrir de plástico. Cada frasco ampolla de dosis única contiene 50 mg de Melfalano. El producto se acompaña de una ampolla de diluyente

### **Conservación**

Conservar la dosis liofilizada a menos de 30 °C en su estuche original. Protéjase de la luz.

Melfalan VARIFARMA Inyectable reconstituido presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. Si Melfalan se administra a temperatura ambiente de

LABORATORIO VARIFARMA S.A.  
Farm. LILIANA B. AZNAR  
MAT. 0744  
DIRECTORA TÉCNICA

2973



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.

**MANTENGASE ALEJADO DE LOS NIÑOS**

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado No: 55211

Elaborado en :  
Laboratorio Varifarma S.A.  
E de las Carreras 2469 Béccar. Pcia de Buenos Aires 4723-2831  
Dirección Técnica Liliana B Aznar. Farmacéutica

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' and 'B'.

A handwritten signature in black ink, followed by an official stamp. The stamp text reads: LABORATORIO VARIFARMA S.A., Farm. LILIANA B. AZNAR, MAT. 10744, DIRECTORA TECNICA.