

## MELFALAN VARIFARMA

### Melfalan (2 mg - 5 mg)

#### Comprimidos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

#### COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición:

Cada comprimido de 2 mg contiene:

Melfalan	2,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón pregelatinizado	20,00 mg
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

Cada comprimido de 5 mg contiene:

Melfalan	5,00 mg
Lactosa	50,00 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón pregelatinizado	20,00 mg
Amarillo de quinoleína	1,00 mg
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

#### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

MELFALAN VARIFARMA es un fármaco citostático que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. Interfiere en la mitosis normal y la división celular en tejidos de proliferación rápida.

Como MELFALAN VARIFARMA es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento, debiendo retrasarse o ajustarse la dosis.

#### Mecanismo de acción:

Melfalan es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermedios carbonio 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 ADN, evitando de esta manera el enlace cruzado entre las dos cadenas de ADN y la inhibición de la replicación celular.

La absorción de MELFALAN VARIFARMA después de la administración oral es variable. Puede ser necesario aumentar la dosis con precaución hasta que se observe mielosupresión de esta manera, asegurar que se han alcanzado los niveles terapéuticos.

#### Propiedades farmacocinéticas:

Se observó que la absorción de melfalan fue muy variable en 13 pacientes tratados con 0,6 mg/kg por vía oral, en relación tanto al momento de la primera aparición de la sustancia en plasma (intervalo de 0-336 min.) como a la concentración plasmática máxima (intervalo de 70 a 630 ng/ml). En 5 de los pacientes tratados con una dosis equivalente por vía intravenosa, se vio que la biodisponibilidad media de melfalan era de 56-27%. La semivida plasmática terminal fue de 90-57 min. recuperándose un 11% del fármaco en orina transcurridas 24 horas. La administración de MELFALAN VARIFARMA comprimidos inmediatamente después de la ingesta de alimentos retrasó el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, reduciéndose el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo entre un 39 y 45%.

En vista de que MELFALAN VARIFARMA puede causar una grave mielosupresión si se administra de manera continuada, resulta imprescindible que se realicen recuentos de sangre frecuentes durante todo el tratamiento, con los ajustes posológicos o interrupciones que sean necesarios, para mantener un estrecho control hematológico.

#### 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.

#### 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 TERAPÉUTICAS

MELFALAN VARIFARMA está indicado en el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y como tratamiento paliativo del adenocarcinoma ovárico no resecable de origen epitelial.

#### POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

**Mieloma múltiple:** La dosis usual es 6 mg diarios. Puede administrarse en una sola toma diaria. La dosis se deberá ajustar en intervalos semanales según requerimiento sobre la base del recuento sanguíneo. Luego de 2 a 3 semanas de tratamiento la droga deberá ser discontinuada hasta 4 semanas. Durante ese tiempo el recuento sanguíneo deberá ser evaluado cuidadosamente.

Cuando el recuento de glóbulos blancos y plaquetas esté subiendo, se debe instituir una dosis de mantenimiento de 2 mg diarios.

**Adenocarcinoma ovárico avanzado:** 0,2 mg/kg/día durante 5 días. Se repite cada 4 a 5 semanas dependiendo de la tolerancia hematológica.

#### CONTRAINDICACIONES

MELFALAN VARIFARMA no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente una reacción de hipersensibilidad a melfalan.

#### ADVERTENCIAS

MELFALAN VARIFARMA es un agente citostático activo que se emplea bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

Manejo seguro de MELFALAN VARIFARMA (véanse las instrucciones de uso/manipulación) El manejo de las formulaciones de MELFALAN VARIFARMA debe seguir las pautas del manejo de fármacos citostáticos de acuerdo a las recomendaciones y/o reglamentaciones locales.

La manipulación de MELFALAN VARIFARMA comprimidos no entraña riesgo alguno, siempre que el recubrimiento exterior del comprimido esté intacto. Los comprimidos de MELFALAN VARIFARMA no deben partirse.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO

Dado que MELFALAN VARIFARMA es un potente agente mielosupresor, es esencial prestar una

## 180 mm x 165 mm

atención especial 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 suspendido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una caída anormalmente significativa de MELFALAN VARIFARMA en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

MELFALAN VARIFARMA debe utilizarse con precaución en pacientes que han sido expuestos recientemente a radioterapia o quimioterapia en vista de que se aumentan los efectos tóxicos sobre la médula ósea.

#### Disfunción renal:

Los pacientes con disfunción renal pueden presentar un menor aclaramiento de MELFALAN VARIFARMA, ya que pueden presentar supresión medular urémica. Por este motivo, puede ser necesario reducir las dosis (véase el apartado relativo a posología y forma de administración) y realizar un estrecho seguimiento.

Se ha observado una elevación temporal notable de urea en sangre en fases tempranas del tratamiento con melfalan en pacientes con mieloma con lesión renal.

#### Mutagenicidad:

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco.

#### Carcinogenicidad:

MELFALAN VARIFARMA, al igual que otros agentes alquilantes, puede originar 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 frías y cáncer de ovario.

Al realizar un estudio comparativo entre pacientes con cáncer de ovario tratados con agentes alquilantes y pacientes que no habían sido tratados con dichas sustancias, se demostró que el empleo de agentes alquilantes, incluido melfalan, incrementó significativamente la incidencia de leucemia aguda. Cuando se considere la administración de melfalan, debe sopesarse el riesgo de aparición de leucemia frente al potencial efecto terapéutico.

#### REACCIONES ADVERSAS

Depresión medular que conduce a leucopenia y trombocitopenia.

Los efectos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos aparecen hasta en el 30% de los pacientes, estomatitis.

Se ha referido alopecia, pero es infrecuente a dosis habituales.

Se han observado ocasionalmente exantemas maculopapulares y prurito.

También se han presentado informes de casos de fibrosis pulmonares fatal y anemia hemolítica después del tratamiento con melfalan. Se ha informado reacciones alérgicas infrecuentes luego de la dosis inicial o subsecuente, principalmente a la inyección IV de melfalan, tales como urticaria, edema, rash cutáneo y shock anafiláctico. Raramente ha sido reportado paro cardíaco en asociación con este tipo de eventos.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción vía oral:** no se han descrito.

#### PRECAUCIONES:

Generales: MELFALAN VARIFARMA debería utilizarse con extremo cuidado en pacientes cuya reserva de médula ósea pudiese haber sido comprometida previamente por irradiación o quimioterapia, o cuya función medular se estuviese recuperando de quimioterapia citotóxica previa. Si el recuento de leucocitos cae por debajo de 100.000 cel/ml, MELFALAN VARIFARMA deberá ser discontinuado hasta la recuperación del recuento hematológico periférico. No es posible realizar recomendaciones de cambios posológicos en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con elevaciones séricas de la urea deben ser controlados a los efectos de realizar reducciones posológicas, en caso necesario, lo más tempranamente posible. Las mujeres con potencial de procrear deberían ser advertidas de no quedar embarazadas durante el tratamiento. Test de laboratorio: Durante el curso del tratamiento con MELFALAN VARIFARMA deben realizarse recuentos hematológicos periódicos. Al menos debe realizarse una determinación antes de cada curso de tratamiento. Los pacientes deben ser evaluados estrictamente para prevenir las complicaciones de la depresión medular, incluyendo infecciones severas, hemorragias y anemia sintomática.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de MELFALAN VARIFARMA no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

##### Teratogenicidad:

No se ha estudiado el potencial teratogénico de MELFALAN VARIFARMA. 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 VARIFARMA da lugar a la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, produciendo amenorrea en un número importante de ellas. Algunos estudios animales han puesto de manifiesto que MELFALAN VARIFARMA puede afectar negativamente a la espermatogénesis. Por ello, es posible que MELFALAN VARIFARMA pueda causar a los pacientes masculinos esterilidad temporal o permanente.

##### Utilización durante el embarazo:

Como en el caso del resto de la quimioterapia citostática, se deben tomar las adecuadas precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja está siendo tratado con MELFALAN VARIFARMA.

La administración 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.

##### Lactancia:

Las madres tratadas con MELFALAN VARIFARMA no deben amamantar a sus hijos.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

##### Signos y síntomas:

Los efectos gastrointestinales (incluidos vómitos, náuseas y diarrea) van a ser, con una mayor probabilidad, los primeros signos que se manifiesten en una sobredosificación. También se pueden producir lesiones en la mucosa gastrointestinal, habiéndose notificado casos de diarrea, a veces hemorrágica, tras la sobredosificación. El principal efecto tóxico es depresión de la médula ósea que produce leucopenia, trombocitopenia y anemia.

##### Tratamiento:

Si fuere necesario, deben tomarse medidas de apoyo generales, junto con transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas, así como considerar la posibilidad de hospitalización, protección con antiinfecciosos y el empleo de factores de crecimiento hematológicos.

No existe un antídoto específico. El recuento sanguíneo debe controlarse cuidadosamente durante al menos 4 semanas después de la sobredosis hasta que se tengan pruebas de la recuperación.

#### PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura entre 2°C y 8°C.

##### Naturaleza y contenido del recipiente:

Frascos de vidrio ámbar con tapones de polietileno de baja densidad.

##### PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1,3,5,10,15,20, 25 y 50 comprimidos para la venta al público y 100, 500 y 1000 comprimidos para uso hospitalario.

#### MANTEGER FUERA DEL ALCANCE 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: 55.211

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469

Béccar - Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica



VARIFARMA