ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

PROYECTO DE PROSPECTO
según Disposición 5904/96

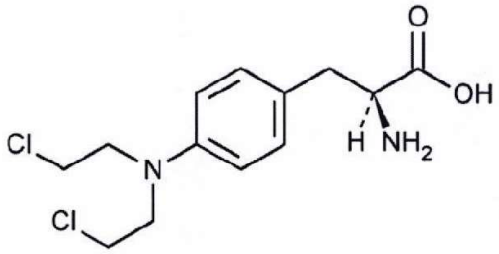
ERIOLAN
MELFALANO
Liofilizado Inyectable 50 mg.
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MEDICO

Fórmula Cuali-Cuantitativa:

Cada frasco de melfalano de	50 mg
Contiene	
Melfalano base (como clorhidrato)	50 mg
Povidona	20 mg
Cada frasco de disolvente contiene:	
Citrato de sodio	0,2 g
Propilenglicol	6,0 ml
Etanol anhidro	0,50 ml
Agua para inyección c.s.p.	10 ml

Fórmula estructural:



Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-77577770-APN-DERM#ANMAT

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO
ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico. Agente alquilante bifuncional.

INDICACIONES:
El melfalano está indicado a una dosificación convencional administrada por vía IV para el:

- Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario o tratamiento paliativo de carcinoma epitelial no resecable del ovario.
- Tratamiento del mieloma múltiple: El melfalano está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple.

El melfalano administrado en un esquema de altas dosis con o sin transplante hematopoyético de Stem cells está indicado en el tratamiento de:

- Mieloma Múltiple.
- Neuroblastoma en los niños.

El melfalano administrado por perfusión regional arterial está indicado en el tratamiento de:

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

El melfalano puede ser usado como agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas.

FARMACOLOGÍA
Características fisicoquímicas:
Peso molecular: 305,21.
Melphalan es un agente alquilante de tipo biscloroetilamina. Como resultado, su citotoxicidad parece estar relacionada a la extensión de su entrecruzamiento entre cadenas con ADN, probablemente al unirse a la posición N7 de la guanina. Al igual que otros agentes alquilantes bifuncionales, es activo contra células tumorales en reposo y de división rápida.

FARMACOCINÉTICA
Luego de la inyección, las concentraciones plasmáticas disminuyeron rápidamente de una manera biexponencial con vidas medias de la fase de distribución y fase de eliminación terminal de aproximadamente 10 y 75 minutos, respectivamente. Las estimaciones del clearance corporal total promedio variaron entre los estudios, pero se observaron valores típicos de aproximadamente 7 a 9 ml / min / kg (250 a 325 ml / min / m^2). Un estudio informó que al repetir la administración de 0.5 mg / kg cada 6 semanas, la eliminación de melfalano disminuyó de 8,1 ml / min / kg después del primer ciclo, a 5,5 ml / min / kg luego del tercer ciclo, pero no disminuyó apreciablemente después del tercer ciclo. Las concentraciones plasmáticas pico de melfalano (± SD) en pacientes con mieloma que recibieron melfalano IV a dosis de 10 o 20 mg / m^2 fueron 1,2 ± 0,4 y 2,8 ± 1,9 mcg / ml, respectivamente.

El volumen de distribución de melfalano a estado estacionario es de 0,5 L / kg. La penetración en el

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

líquido cefalorraquídeo (LCR) es baja. La unión promedio del melfalano a las proteínas plasmáticas es muy variable (rango: 53% a 92%). La albúmina sérica es la principal proteína de unión, representa aproximadamente del 40% al 60% de la unión a proteínas plasmáticas, mientras que la glicoproteína α1 representa aproximadamente el 20% de la unión a proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 30% de melfalano se une (covalentemente) irreversiblemente a proteínas plasmáticas. Se ha encontrado que las interacciones con inmunoglobulinas son insignificantes.

Melfalano se elimina del plasma principalmente por hidrólisis química a monohydroxymelfalano y dihydroxymelfalano. Aparte de estos productos de hidrólisis, no se han observado otros metabolitos de melfalano en humanos. Aunque la contribución a la eliminación renal de melfalano parece ser baja, en un estudio observó un aumento en la incidencia de leucopenia grave en pacientes con nitrógeno ureico en sangre (BUN) elevado después de 10 semanas de tratamiento.

PRECAUCIONES

Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados: los pacientes sensibles al clorambucilo, pueden ser sensibles también (en forma de rash cutáneo) al melfalano.

Carcinogenicidad/Mutagenicidad: los tumores malignos son potenciales efectos retardados de muchos agentes antineoplásicos, aunque no está claro si estos efectos están relacionados con su acción mutagénica o inmunosupresora. El riesgo puede incrementarse con el incremento de la dosis y la duración de la terapia. En un estudio, el riesgo a 10 años de desarrollar leucemia aguda secundaria o síndrome mieloproliferativo fue menor al 2 % para las dosis acumulativas por debajo de 600 mg, pero el 19,5 % para las dosis acumulativas de 730 a 9.652 mg de melfalano. Esto no significa que hay una dosis acumulativa baja la cual no posee riesgo de inducción de carcinomas. Los potenciales beneficios de la terapia con melfalano deben ser medidos sobre bases individuales contra el posible riesgo de la inducción de carcinomas secundarios. El melfalano se ha asociado con un alto riesgo de desarrollo de carcinomas secundarios, incluyendo leucemia no linfocítica aguda y síndrome mieloproliferativo en humanos.

El melfalano produce aberraciones cromosómicas en células humanas *in vitro* e *in vivo*.

Embarazo/Reproducción

Fertilidad: en los pacientes que están recibiendo terapia con melfalano, puede producirse una supresión gonadal, que resulta en amenorrea o azoospernia. Estos efectos parecen estar relacionados a la dosis y a la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo cual dificulta determinar los efectos de cada agente en particular.

Embarazo: no se han realizado en humanos estudios adecuados y bien controlados. No obstante se cree que el melfalano es potencialmente peligroso para el feto. En un estudio en ratas, la administración oral de melfalano a dosis de 6 a 18 mg/m^2 de superficie corporal por día resultó en anormalidades en el desarrollo del cerebro, ojos, mandíbula y cola.

En general se recomienda el uso de anticonceptivos durante la terapia con drogas citotóxicas.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

Lactancia: se desconoce si el melfalano se distribuye a través de la leche materna. No se recomienda la lactancia mientras se está administrando melfalano debido a los riesgos potenciales para el bebé, (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad). Se debe decidir si interrumpir la lactancia o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia y la relación riesgo / beneficio de la droga para la madre.

Pediátricas: no se han realizado estudios apropiados en la población pediátrica que relacione la edad con los efectos del melfalano. La seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos, no se han sido establecidas.

Geriátricos: no hay información disponible sobre la relación de la edad y los efectos del melfalano en pacientes geriátricos. De todos modos, lo más probable es que los pacientes de edad avanzada tengan mayor tendencia al deterioro de la función renal relacionada a la edad, por lo cual pueden requerir un ajuste de la dosis.

Odontológicas: los efectos depresores de la médula ósea del melfalano pueden dar como resultado un incremento de infecciones microbianas, cicatrizaciones retardadas, y hemorragias gingivales. Los trabajos odontológicos, siempre que sea posible, deben ser completados antes de la iniciación de la terapia, o postergados hasta que los recuentos sanguíneos regresen a la normalidad. Se recomienda a los pacientes que tengan precaución en el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental y escarbadientes mientras reciban esta medicación. Los pacientes deberán ser instruidos para realizar una higiene bucal adecuada durante el tratamiento, ya que esta droga puede causar estomatitis, especialmente cuando se utilizan esquemas de altas dosis.

Interacciones con drogas y/o problemas relacionados: las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica (los posibles mecanismos se encuentran entre paréntesis) no necesariamente inclusive (≥ mayor significancia clínica)

Nota: las combinaciones que contengan alguno de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, pueden también interactuar con este medicamento:

-Medicamentos que causan discrasias sanguíneas: los efectos leucopénicos y/o trombocitopénicos del melfalano pueden estar incrementados con la terapia concurrente o reciente si estos medicamentos causan los mismos efectos; el ajuste de la dosis de melfalano, si es necesario, deberá estar basado en los recuentos sanguíneos.

- Depresores de la médula ósea, otros, o terapia radiante: se puede producir depresión acumulativa de la médula ósea, puede requerirse una reducción de la dosis cuando dos o más depresores de la médula ósea, incluyendo radioterapia, son usados concurrentemente o consecutivamente.

- Carmustina: el melfalano intravenoso, puede actuar sinérgicamente con la carmustina causando toxicidad pulmonar.

-Cimetidina: puede resultar en concentraciones séricas disminuidas de melfalano, quizás debido a la absorción disminuida.

-Ciclosporina: incrementa el riesgo de nefrotoxicidad.

- Interferones alfa: puede ocurrir la eliminación incrementada de melfalano, quizás debido a la fiebre inducida por los interferones alfa.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

-Acido nalidíxico: se ha observado una incidencia incrementada de enterocolitis necrotizante en los pacientes pediátricos.
-Vacunas a virus muertos: debido a que los mecanismos normales de defensa pueden estar suprimidos por la terapia con melfalano, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la restauración de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y el tipo de medicamento que causa la inmunosupresión, la enfermedad subyacente, y otros factores; se estima varían de 3 meses a 1 año.
-Vacunas a virus vivos: debido a que los mecanismos normales de defensa pueden estar suprimidos por la terapia con melfalano. El uso concurrente con una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, y/o puede incrementar los efectos colaterales/adversos de los virus de la vacuna, y/o puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe ser realizada sólo con extrema precaución, después de una revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y sólo con el conocimiento y el consentimiento del médico que maneja la terapia con melfalano.
El intervalo entre la interrupción de la medicación que causa la inmunosupresión y la restauración de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y el tipo de inmunosupresión que causa la medicación usada, la enfermedad subyacente, y otros factores; se estima varían de 3 meses a 1 año. Los pacientes con leucemia en remisión no deberían recibir vacunas a virus vivos hasta por lo menos tres meses después de su última quimioterapia. La vacuna poliovirus oral no debería administrarse en las personas en contacto cercano con el paciente, especialmente miembros de la familia.

-**Alteraciones de los valores de laboratorio**: lo siguiente ha sido seleccionado en base a su potencial significancia clínica.
Con respecto a los valores de los estudios de laboratorio / fisiológicos:
-Concentraciones del ácido úrico en sangre y orina: pueden estar incrementadas.
-Concentración del ácido 5-hidroxiindolacético urinario: puede estar aumentado, posiblemente como resultado de la destrucción celular tumoral con acompañamiento de la liberación de metabolitos.
Problemas médicos/contraindicaciones: las contraindicaciones/problemas médicos, han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica.
Excepto, bajo circunstancias especiales, este medicamento, no debería ser usado cuando existen los siguientes problemas médicos:
-Hipersensibilidad al melfalano.
Se debe considerar la relación riesgo-beneficio cuando existen algunos de los siguientes problemas médicos: depresión de la médula ósea; varicela, existente o reciente (incluyendo exposición reciente); herpes zoster (riesgo de enfermedad generalizada severa); gota o antecedentes, cálculos renales o antecedentes (riesgo de hiperuricemia); infección; deterioro de la función renal (efecto sobre la toxicidad difícil de predecir, posible riesgo incrementado de depresión de médula ósea).

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

Se debe tener cuidado en pacientes que han recibido terapia previa con drogas citotóxicas o radioterapia dentro de las 3 a 4 semanas.

Monitoreo del paciente: las siguientes determinaciones son muy importantes en el seguimiento del paciente (en algunos casos, pueden requerirse otras pruebas, dependiendo de la condición del paciente): recuento sanguíneo completo, incluyendo hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos blancos (recomendados antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia; la frecuencia varía de acuerdo a la condición del paciente, la dosis de melfalano administrada y otras drogas que se administran concurrentemente).

Concentraciones del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica (recomendados antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia), concentración de ácido úrico sérico (recomendados antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia).

Concentraciones de ácido úrico sérico (recomendados antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia).

EFECTOS COLATERALES/ADVERSOS

Los siguientes efectos colaterales y adversos han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica:

Efectos que necesitan atención médica.

Efectos más frecuentes, relacionados con la dosis: neutropenia con o sin infección (fiebre o escalofríos, tos o carraspera, puntada de costado o dolor en la cintura, dolor o dificultad al orinar) generalmente asintomático, poco común después de la perfusión de extremidades, trombocitopenia (hemorragias o hematomas inusuales; deposiciones negro y alquitranadas; sangre en orina o en heces; manchas diminutas rojas en la piel) generalmente asintomáticas.

Nota: la mielosupresión generalmente se produce usualmente dentro de las 2 a 3 semanas de comenzar la terapia, aunque la neutropenia se puede producir dentro de los 5 días en algunos pacientes. El nadir de los recuentos de leucocitos y plaquetas, generalmente se produce dentro de las 3 a 5 semanas, y los valores de leucocitos y plaquetas generalmente retornan a los valores normales dentro de las 4 a 8 semanas.

Efectos menos frecuentes o raros: reacciones de hipersensibilidad que incluye anafilaxia (latidos del corazón rápidos o irregulares, dificultad para respirar, rash cutáneo repentino o picazón), hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico (dolor en las articulaciones, en la cintura o puntada de costado, hinchazón de pies o piernas), mucositis (diarrea, dificultad al tragar)- relacionada a la dosis, fibrosis pulmonar (acortamiento de la respiración), daño en la piel o tejidos blandos (enrojecimiento y/o dolor en brazos y piernas) con perfusión de miembros aislada, estomatitis (úlceras en la boca o en los labios), vasculitis severa recurrente (enrojecimiento y/o dolor en el sitio de la inyección).

Las reacciones de hipersensibilidad han ocurrido in aproximadamente el 2% de los pacientes que reciben múltiples cursos de quimioterapia con melfalano intravenoso.

La hiperuricemia o la nefropatía por ácido úrico, se producen con mayor frecuencia durante el tratamiento inicial en los pacientes afectados por leucemias o linfomas, como resultado de la rápida destrucción celular lo cual conduce a elevadas concentraciones de ácido úrico sérico.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

Efectos que necesitan atención médica solo si continúan o son molestos:
Efectos menos frecuentes: náuseas y vómitos, relacionados a la dosis.
Efectos que necesitan atención médica si se producen después que se ha interrumpido la medicación:
Depresión de la médula ósea (deposiciones negro y alquitranadas, sangre en orina o en heces, tos o carraspera, fiebre o escalofríos, dolor en la cintura o puntada al costado, dificultad o dolor al orinar, manchas diminutas rojas en la piel, hemorragias o hematomas inusuales).
Nota: con dosis repetidas, se puede producir mielosupresión acumulativa.

SOBREDOSIS:
Efectos clínicos de la sobredosis:
Los siguientes efectos, han sido desarrollados sobre la base de su potencial significancia clínica.
Agudos y crónicos: anemia (hemorragias o hematomas inusuales, cansancio o debilidad inusual), colitis (calambres y dolor abdominal), mucositis severa (dificultad en tragar, diarrea), náuseas y vómitos, neutropenia, posiblemente con infección (escalofríos, tos o ronquera, dolor de cintura o puntada al costado, dolor o dificultad al orinar), estomatitis (úlceras dolorosas en la boca), trombocitopenia (hemorragias o hematomas inusuales, deposiciones negro y alquitranadas, sangre en orina o en materia fecal, manchas diminutas rojas en la piel).
Tratamiento de la sobredosis:
Cuidados de soporte: no hay antídoto específico para el melfalano, el cuidado de los pacientes con sobredosis de melfalano, debería ser de en base a medidas terapéuticas de soporte. Un paciente pediátrico, a quien se le administró descuidadamente una dosis de 254 mg/m^2 de superficie corporal de melfalano, sobrevivió con cuidado de medidas terapéuticas de soporte estándar. El melfalano no puede ser removido del plasma por hemodiálisis o hemoperfusión.
Los parámetros del recuento sanguíneo del paciente, deben ser controlados muy de cerca durante 3 a 6 semanas luego de la sobredosis y se implementará una terapia de soporte si es necesario. Una depresión severa de la médula ósea, puede requerir transfusiones de los componentes sanguíneos necesarios. Los pacientes que desarrollan leucopenia, deben ser observados cuidadosamente por signos de infección. Puede ser requerido soporte con antibióticos. El tratamiento con factores estimulantes de colonias, puede acortar la duración de la pancitopenia. El soporte nutricional con nutrición parenteral, puede ser usado en casos de sobredosis, si la mucositis no permite la ingesta oral de nutrientes.

CONSULTAR AL PACIENTE
El médico debe advertir al paciente sobre lo siguiente:
Antes de usar MELFALANO
Condiciones que afectan su uso, especialmente:
Hipersensibilidad al melfalano.
En ancianos aumenta el riesgo de carcinomas secundarios.
Embarazo: se aconseja el uso de anticonceptivos, comunicar a su médico inmediatamente si sospecha que está embarazada.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

Lactancia: no se recomienda debido al alto riesgo del bebé.
Otros medicamentos: especialmente otros depresores de la médula ósea y vacunas a virus vivos, o terapia previa con drogas citotóxicas o radiación dentro de las 3 a 4 semanas.
Otros problemas médicos, especialmente: depresión de la médula ósea, varicela o exposición reciente, herpes zoster, infección, deterioro de la función renal.

Uso apropiado de MELFALANO

Es importante no tomar ni más, ni menos medicamento que la cantidad prescripta.
Tomar precauciones si se combina el medicamento con quimioterapia, tomar cada medicamento en su momento.
Es muy importante que tome abundante cantidad de líquido y que orine frecuentemente para ayudar a aumentar la excreción de ácido úrico.
Es importante que se continúe tomando la medicación, a pesar del malestar estomacal que se presenta en forma de nauseas y vómitos.
Usar la dosis apropiada.
Almacenar correctamente.

Precauciones mientras usa MELFALANO

-Es importante un estrecho seguimiento por parte del médico.
-Se deben evitar las inmunizaciones, a menos que estén aprobadas por un médico; otras personas que convivan con el paciente deberán evitar las inmunizaciones con la vacuna oral para el poliovirus; evitar el contacto con otras personas que hayan tomado la vacuna oral para el poliovirus, o usar una máscara protectora que cubra la boca y la nariz.
-Precauciones si se produce depresión de la médula ósea:
-Evitar el contacto con personas con infecciones bacterianas, especialmente durante el período de recuentos sanguíneos bajos; consulte con su médico inmediatamente si tiene fiebre o escalofríos, tos o carraspera, dolor de cintura o puntada de costado, o si aparece dolor o dificultad al orinar.
-Consultar con el médico inmediatamente si se producen hemorragias o hematomas inusuales; deposiciones negras y alquitranadas; sangre en orina o en heces; o manchas diminutas rojas en la piel.
-Precaución con el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental o escarbadientes; su médico puede sugerirle las alternativas; consultar con el médico antes de someterse a cualquier trabajo odontológico.
-No tocarse los ojos o el interior de la nariz sin antes haberse lavado las manos.
-Evitar cortes accidentales con el uso de elementos cortantes tales como afeitadoras, tijeras, o alicates.
-Evitar los deportes de contacto u otras situaciones en las que pueda sufrir hemorragias u otros daños.

Efectos colaterales / adversos

Puede causar efectos adversos tales como problemas sanguíneos y cáncer; es importante la discusión de estos posibles efectos con el médico.
Signos de potenciales efectos colaterales, especialmente neutropenia con o sin infección, trombocitopenia, reacción alérgica, hiperuricemia o nefropatía por ácido úrico, mucositis, fibrosis pulmonar, daño en la piel o tejidos blandos, estomatitis, vasculitis recurrente severa.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

INFORMACIÓN GENERAL DE DOSIS

Se recomienda que los pacientes que reciben ERIOLAN estén bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia para el cáncer.

Aunque las complicaciones sistémicas son menos comunes con la perfusión aislada de melfalano en las extremidades, comparada con la administración oral o intravenosa del mismo, es posible que se produzcan reacciones locales severas, que raramente requieren amputación. La perfusión aislada en miembro debe ser aplicada sólo por un médico experimentado en esta técnica.

Se utilizan una variedad de planes de dosificación y regímenes de melfalano, solo o en combinación con otros agentes antitumorales. Para la selección de una dosis específica, el médico que la prescribe debe consultar, la literatura médica así como la de elaboración.

Las dosis se deben adecuar a los requerimientos individuales de cada paciente, en base a la respuesta clínica y al grado de depresión de la médula ósea. Esto es especialmente importante debido a la absorción poco confiable del melfalano administrado oralmente.

Aunque el melfalano se elimina principalmente por mecanismos no renales, se ha observado un aumento de la toxicidad de la médula ósea en pacientes con deterioro de la función renal que reciben melfalano. Se recomienda considerar una reducción de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben melfalano por vía intravenosa, y un seguimiento cuidadoso de los pacientes con deterioro de la función renal que reciben melfalano vía oral.

El desarrollo de una nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma puede prevenirse con una adecuada hidratación oral y, en algunos casos, con la administración de alopurinol. Si las concentraciones de ácido úrico en sangre son elevadas, puede ser necesaria la alcalinización de la orina.

Se recomienda interrumpir la terapia con melfalano, si se produce leucopenia marcada (particularmente granulocitopenia) o trombocitopenia. Cuando las pruebas de laboratorio y las clínicas son satisfactorias, la terapia puede reiniciarse a dosis más bajas.

Se recomienda tener especiales precauciones en pacientes que desarrollen trombocitopenia como resultado de la administración de melfalano. Esto puede incluir extremo cuidado en realizar procesos invasivos, inspección regular de los sitios intravenosos, piel (incluyendo el área peri-rectal) y superficies de membranas mucosas para detectar signos de hemorragia o hematomas; limitar la frecuencia de pinchazos venosos y evitar las inyecciones intramusculares; controlar la orina, emesis, deposiciones, y secreciones para detectar sangre oculta; cuidado con el uso del cepillo dental, hilo dental, escarbadientes, navajas de afeitar y tijeras de cortar uñas; evitar la constipación y tener precaución para prevenir caídas y otras lesiones. Los pacientes también deberían evitar el alcohol y las aspirinas debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal. Pueden requerirse transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que desarrollen leucopenia deben ser observados cuidadosamente por signos de infección. Se puede necesitar el apoyo de antibióticos.

El desarrollo de una reacción alérgica requiere la discontinuación inmediata de la infusión además de iniciar un tratamiento sintomático. Se recomienda no readministrar melfalano (formula oral e intravenosa) si ocurre una reacción alérgica.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

Consideraciones de seguridad para el manejo de la medicación:
Hay evidencia que el personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales pueden estar en cierto riesgo debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad, y /o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo real no se conoce. Los paneles consejeros de la USP recomiendan una manipulación cuidadosa en la preparación y desecho de agentes antineoplásicos. Las precauciones que se han sugerido incluyen:
Uso de una campana de protección biológica durante la reconstitución y dilución de medicamentos parenterales y usar máscaras y guantes quirúrgicos descartables.
Uso de técnica apropiada para prevenir la contaminación de esta medicación, el aérea de trabajo, y el operador durante la transferencia entre recipientes (incluyendo el entrenamiento del personal en esta técnica).
Precaución y desecho apropiado de agujas, jeringas, frascos, ampollas, y el medicamento no usado.
Guías detalladas para la manipulación de agentes antineoplásicos se han desarrollado por varios grupos, incluyendo la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud y la Oficina de Medicina Ocupacional, la Administración de Salud y de Seguridad Ocupacional.
El contacto directo de la piel o las mucosas con melafalano requiere de lavado inmediato con agua y jabón o enjuague con abundante agua, respectivamente.
Quimioterapia combinada: El melfalano, puede ser usado en combinación con otros agentes antineoplásicos en varios regímenes. Como resultado, las incidencias y/o severidad de los efectos colaterales pueden ser alteradas y pueden usarse diferentes dosificaciones.
Para dosificaciones específicas y planes de dosificación consultar la literatura. Para información referida a cada agente, consultar la monografía individual.
Tratamiento de los efectos adversos
Se recomienda un tratamiento que incluye lo siguiente:
- Controlar las reacciones alérgicas con antihistamínicos y/o corticoides.

POSOLOGIA PARENTERAL
MELFALANO, liofilizado inyectable

Recomendaciones:
1. El melfalano no debe mezclarse, ya que es incompatible con soluciones que contengan Dextrosa; solamente deberá diluirse en soluciones del ClNa 0,9%.
2. Cuando esta droga se administra diluida el melfalano disminuye su estabilidad y su rango de degradación se incrementa de acuerdo a la temperatura.
3. Se recomienda que el tiempo total entre la preparación de la droga, su dilución y su administración no exceda los 60 minutos.
4. No se recomienda la administración de esta droga mediante una inyección directa rápida, la misma debe administrarse mediante una dilución previa en una bolsa de infusión.
5. Si se observase turbidez o cristalización de la solución de administración la misma deberá ser descartada.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

6. Se recomienda controlar estrictamente el sitio de administración de la droga a los fines de detectar en forma temprana si ocurriese alguna extravasación de la solución. Se recomienda el uso de una vía venosa central para una administración más segura de la solución de melfalano.

Dosis usual para adultos:

Mieloma múltiple: Administrado como agente único mediante una infusión intravenosa la dosis puede ser calculada en 0,4 mg/Kg de peso corporal o en 16 mg/m^2 de superficie corporal (mg/m^2) administrados en intervalos de 4 semanas; luego de la recuperación de la toxicidad, pueden realizarse ajustes de la dosis, basados en los recuentos sanguíneos al nadir.

También puede utilizarse un esquema de altas dosis para el tratamiento de esta patología en cuyo caso las dosis oscilarían entre 100 a 200 mg/m^2 o 2,5 a 5 mg/Kg de peso corporal administradas por vía IV, pero el rescate Hematopoyético con Stem Cells comienza a ser esencial cuando se superan los 140 mg/m^2. Se recomienda también la hidratación y la diuresis forzada.

Adenocarcinoma de Ovario: Cuando se utiliza como agente único administrado mediante una infusión intravenosa se utiliza una dosis de 1 mg/Kg de peso corporal o 40 mg/ m^2 administrado en intervalos de 4 semanas.

Cuando se administra combinado con otras drogas citotóxicas se emplea una dosis de 0,3 a 0,4 mg/Kg. de peso corporal, o 12 a 16 mg/ m^2, administrados cada 4 a 6 semanas.

Neuroblastoma Avanzado: La dosis usualmente empleadas oscilarían entre los 100 y los 240 mg/ m^2 (alguna veces esta dosis puede ser dividida en dosis iguales administradas durante 3 días consecutivos), en forma conjunta con un rescate Hemocitopoyético con Stem Cells; también ha sido utilizado como agente único o en combinación con otras drogas citostáticas y/o en esquemas combinados con radioterapia.

Melanoma maligno: Se administra mediante una perfusión regional hipertérmica con esta medicación como adyuvante a la cirugía para el melanoma maligno temprano y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Se recomienda consultar la literatura científica para obtener los detalles de la técnica de perfusión y la dosificación a utilizar.

Un rango típico de la dosis a emplear sería para el tratamiento de extremidad superior sería 0,6 mg - 1,0 mg/Kg. de peso corporal, o en el caso de una extremidad inferior 0,8-1,5 mg/Kg de peso corporal. La temperatura de la extremidad no debe exceder los 42°C.

Sarcoma de Tejidos Blandos: Se utiliza una perfusión regional hipertérmica la cual ha sido empleada en el tratamiento de todos los estadios de la enfermedad del sarcoma de tejidos blandos, usualmente en combinación con cirugía.

Un rango típico de dosis empleado en el tratamiento de esta patología para tratar una extremidad superior sería de 0,6-1,0 mg/Kg de peso corporal. Para el tratamiento de extremidad inferior, la dosis oscilaría entre 1-1,4 mg/kg de peso corporal.

Dosificación en deterioro renal: El clearance de Melfalano, aunque es variable, se ve reducido en pacientes con deterioro renal. Cuando se usan dosis I.V. convencionales (8 a 40 mg/m^2 de superficie corporal), se recomienda que la dosis inicial se reduzca en un 50% en pacientes con deterioro renal moderado a severo y la dosificación subsecuente se determine de acuerdo al grado de supresión

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2018-49630463-APN-DGA#ANMAT

hematológica. Para dosis I.V. altas de Melfalano (100 a 240 mg/m^2 de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de deterioro renal, de si se reinfunden células de médula ósea autóloga, y el requerimiento terapéutico. Como una guía, para deterioro renal moderado a severo (^{51}Cr-EDTA clearance de 30 a 50 ml/min.) se suele utilizar una reducción de un 50% de la dosis. También es necesario utilizar una adecuada hidratación y diuresis forzada. Melfalano en dosis altas no está recomendado en pacientes con deterioro renal más severo (clearance EDTA inferior a 30 ml/min.).

Dosis usual pediátrica: El melfalano en dosis usuales, es raramente utilizado en este tipo de pacientes y los esquemas de dosificación no han sido aún bien establecidos.
Esquemas de altas dosis de Melfalano asociadas con un rescate Hematopoyético de Stem Cells han sido empleados en niños con neuroblastomas y los esquemas de administración estuvieron basados sobre el área de superficie corporal, los esquemas para adultos pueden ser usados en estos pacientes.

Dosis usual geriátrica: Se pueden utilizar las dosis usuales en adultos, aunque no se dispone de una información específica en este tipo de pacientes. Se recomienda un control estricto del performance status del paciente y de las funciones orgánicas antes de utilizar esquemas de altas dosis en este tipo de pacientes.

Preparación para la Administración/Estabilidad
1.- La preparación de la solución inyectable deberá ser realizada a TEMPERATURA AMBIENTE (25°C) mediante la reconstitución del polvo liofilizado con el diluyente suministrado.
2.- Melfalano inyectable debe ser reconstituído inyectando rápidamente 10 ml del diluyente provisto directamente dentro del vial del polvo liofilizado utilizando una aguja estéril (calibre 20, o de mayor diámetro) y jeringa estéril. Inmediatamente agitar el vial vigorosamente hasta obtener una solución clara. Esto provee una solución de 5 mg/ml de melfalano. El agregado rápido del diluyente seguido de la inmediata agitación vigorosa es importante para la adecuada disolución. Es posible que puedan observarse burbujas luego de la agitación vigorosa.
3.- Diluir **inmediatamente** la dosis a ser administrada en Solución de Cloruro de Sodio 0,9% inyectable, a una concentración no mayor de 0,45 mg/ml.
4.- Administrar el producto diluido durante un mínimo de 15 minutos.
5.- Completar la administración dentro de los 60 minutos desde la reconstitución a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C

El tiempo entre la reconstitución/dilución y administración de Eriolan debe ser mantenido a un mínimo debido a que las soluciones reconstituídas y diluidas de Eriolan son inestables.

Si la solución reconstituída es almacenada a 5°C, se forma un precipitado.
NO REFRIGERAR EL PRODUCTO RECONSTITUÍDO.
Las porciones sin usar de melfalano deben ser descartadas.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Incompatibilidades: el melfalano 0,1 mg/ml en solución de cloruro de sodio al 0,9% es incompatible para la administración por conexión en Y con amfotericina B, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de idarubicina, lorazepan, metilprednisolona succinato sódico, y edisilato de proclorperazina.
No es compatible con soluciones que contengan dextrosa 5%.

PRESENTACIÓN
ERIOLAN, liofilizado inyectable x 1 frasco de 50 mg + 1 frasco ampolla de disolvente.
ERIOLAN, liofilizado inyectable x 100 frascos de 50 mg + 100 frascos ampollas de disolvente (uso hospitalario).

CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 25°C Y PROTEGIDO DE LA LUZ.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS Teléfonos (011) 4654-6648 / 4658-7777.
HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ Teléfonos (011) 4962-6666 / 2247

Dirección técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°: 47.933
Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3.107) Colonia Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos.
Revisión: Septiembre 2018.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa I. Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-77577770-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Noviembre de 2020

Referencia: EX-2019-59846175- -APN-DGA#ANMAT Prospecto producto ERIOLAN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.11 22:43:15 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.11 22:43:17 -03:00