



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



MODIFICA A GLAXOSMITHKLINE CHILE
FARMACÉUTICA LTDA., RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO ALKERAN
COMPRIMIDOS 2 mg, REGISTRO SANITARIO
Nº F-1420/03

HRL/VEY/VGC/shl
B11/Ref.: 1140/07

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO,

01.06.2007*004552

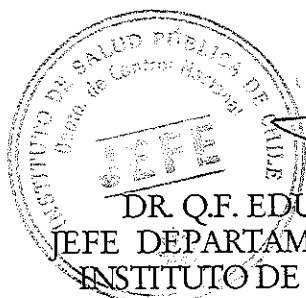
VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda., por la que solicita **nuevo texto de folleto de información al profesional** para el producto farmacéutico **ALKERAN COMPRIMIDOS 2 mg**, registro sanitario Nº F-1420/03 ; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94 y 102 del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo Nº 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 59 letra b) y 61 letra b) del DFL Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la resolución Nº 110 de 2005, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ALKERAN COMPRIMIDOS 2 mg**, registro sanitario Nº F-1420/03, concedido a GlaxoSmithKline Chile Farmacéutica Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

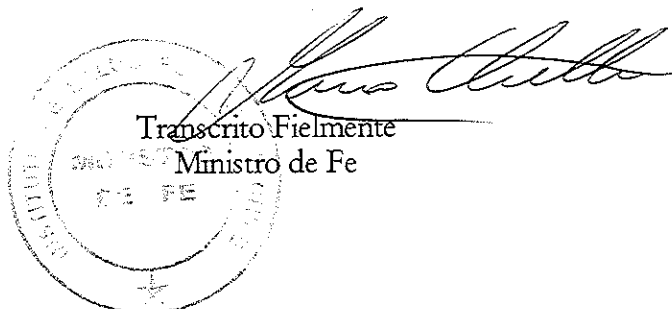
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DR. Q.F. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- C.I.S.P.
- Unidad de Procesos



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ALKERAN COMPRIMIDOS 2 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene 2 mg de melfalán.

Excipientes:

Celulosa micronizada, crospovidona, sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol.

FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones Terapéuticas

Alkeran está indicado para el tratamiento quimioterápico de los

- Mielomas múltiples
- Carcinoma avanzado de mama

Posología y Método de Administración

Aspectos Generales:

ALKERAN es un agente citotóxico que pertenece a la clase de agentes alquilantes. Debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el manejo de enfermedades malignas con dichos agentes.

Debido a que *ALKERAN* es mielosupresivo, es esencial la realización frecuente de hemogramas durante la terapia y la dosis deberá ser retrasada o ajustada en caso necesario (ver la Sección Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

La absorción de *ALKERAN* es variable, después de la administración oral. La dosis puede necesitar ser incrementada cuidadosamente hasta que se observe mielosupresión, con objeto de asegurar que se han alcanzado los niveles potencialmente terapéuticos.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD DE MODIFICACIONES	
23 MAY 2007	
Nº Ref	1140/07
Nº Registro	F-1420/03
Firma Profesional	<i>[Firma]</i>

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Mieloma múltiple:

Un esquema de dosificación típico es de 0.15 mg/kg de peso corporal/día en dosis divididas durante 4 días, repitiendo a intervalos de 6 semanas. Sin embargo han sido utilizados numerosos esquemas, por lo que deberá consultarse la literatura científica para detalles.

La administración de *ALKERAN* y prednisona por vía oral, puede ser más efectiva que *ALKERAN* solo. La combinación usualmente se administra siguiendo un esquema intermitente.

Prolongar el tratamiento más allá de un año en pacientes que responden, no parece mejorar los resultados

Carcinoma de mama:

ALKERAN ha sido administrado por vía oral en dosis de 0.15 mg/kg de peso corporal o 6 mg/m^2 de superficie corporal/día, durante 5 días y repitiendo este esquema cada 6 semanas. La dosis fue disminuida si se observó toxicidad en médula ósea.

Niños:

ALKERAN, dentro del rango del esquema convencional, raramente está indicado en niños, por lo que no pueden proporcionarse lineamientos absolutos de dosificación en niños.

Uso en Ancianos:

No obstante que *ALKERAN* se utiliza frecuentemente en el esquema convencional en ancianos, no se dispone de información específica relacionada a la administración del fármaco en este subgrupo de pacientes.

Dosis en insuficiencia renal:

(vea también la Sección Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

La depuración de *ALKERAN*, aún cuando es variable, se disminuye en presencia de insuficiencia renal.

Los datos de farmacocinética actualmente disponibles, no justifican una recomendación absoluta sobre la reducción de la dosis, cuando se administra *ALKERAN* comprimidos a pacientes con insuficiencia renal, pero es prudente utilizar un esquema inicial de dosis reducida, hasta que se establezca la tolerabilidad.

FOLLETO DE INFORMACION
A: PROFESIONAL

Contraindicaciones

ALKERAN no debe ser administrado a pacientes que han presentado una reacción previa de hipersensibilidad a melfalán.

Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

ALKERAN ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO, PARA SER USADO BAJO LA DIRECCIÓN DE MEDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE ESTOS AGENTES.

La inmunización con alguna vacuna elaborada con microorganismos vivos posee el potencial de ocasionar una infección en los anfitriones inmunodeficientes. Por tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas elaboradas con microorganismos.

Manejo seguro de *ALKERAN*: (ver la Sección Instrucciones para Uso/Manejo).

Monitoreo:

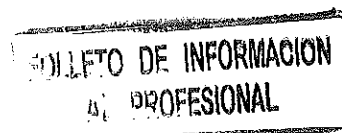
Debido a que *ALKERAN* es un agente mielosupresivo potente, es esencial que una cuidadosa atención se otorgue a la supervisión de hemogramas, para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de médula ósea.

Es posible que los recuentos de células sanguíneas pueden continuar disminuyendo aún después que el tratamiento ha sido suspendido, por lo que el tratamiento deberá suspenderse a la primera disminución anormalmente importante en la cuenta de leucocitos o plaquetas.

ALKERAN debe ser utilizado con precaución en pacientes que se hayan sometido a radioterapia o quimioterapia recientes, en vista del incremento en la toxicidad de la médula ósea.

Insuficiencia renal:

La depuración de *ALKERAN* puede estar disminuida en pacientes con insuficiencia renal, quienes también pueden tener supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto puede ser necesaria la reducción de la dosis (ver la Sección Posología y Método de Administración) y estos pacientes deberán ser supervisados estrechamente.



Mutagenicidad:

Se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes que están siendo tratados con el fármaco.

Carcinogenicidad:

Se ha reportado que ALKERAN, de manera similar a otros agentes alquilantes, es leucemógeno. Existen reportes del desarrollo de leucemia aguda que tiene lugar posterior al tratamiento con melfalán, para enfermedades tales como el melanoma maligno, amiloidosis, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutinina fría y cáncer de ovario.

Una comparación de las pacientes con cáncer de ovario quienes recibieron agentes alquilantes, con aquellas que no recibieron estos agentes, no mostró que el uso de agentes alquilantes, incluyendo a melfalán, incrementara significativamente la incidencia de leucemia aguda.

Al considerar el uso de melfalán, el riesgo leucemogénico debe ser balanceado contra el beneficio terapéutico potencial.

Interacciones

En individuos inmunodeficientes, no se recomienda realizar vacunaciones con vacunas elaboradas con microorganismos vivos (véase Advertencias y Precauciones).

El ácido nalidíxico en combinación con ALKERAN intravenosa en dosis altas, ha producido fallecimiento en niños, debido a enterocolitis hemorrágica.

Se ha descrito función renal deteriorada en pacientes receptores de trasplante de médula ósea, quienes estaban recibiendo ALKERAN intravenoso en dosis altas y quienes subsecuentemente recibieron ciclosporina, para prevenir la enfermedad del huésped contra el implante.

Embarazo y Lactancia

No ha sido estudiado el potencial teratogénico de ALKERAN. En vista de sus propiedades mutagénicas y la similitud estructural a compuestos conocidos como teratogénicos, es posible que melfalán pueda causar defectos congénitos en los fetos de pacientes tratadas con el fármaco.

ALKERAN produce supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, resultando en amenorrea en una cantidad importante de pacientes.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Existe evidencia derivada de algunos estudios en animales, que *ALKERAN* puede tener un efecto en la espermatogénesis. Por lo tanto, es posible que *ALKERAN* pueda producir esterilidad temporal o permanente en pacientes masculinos.

Al igual que con todos los agentes de quimioterapia citotóxica, deben utilizarse medidas adecuadas de anticoncepción, en cualquier miembro de la pareja que reciba *ALKERAN*.

Deberá evitarse el uso de melfalán siempre que sea posible durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. Si se presenta el caso, deberá evaluarse el riesgo potencial para el feto, contra el beneficio esperado para la madre.

Las madres que reciben *ALKERAN*, no deben amamantar a sus hijos.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

No se dispone de datos.

Efectos Indeseables

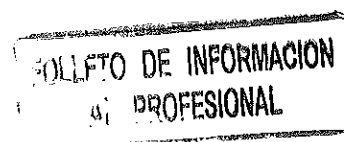
Para este producto no existe documentación clínica actualizada, que pueda ser utilizada como apoyo para determinar la frecuencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia, dependiendo de la indicación y dosis recibida, así como cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

Las siguientes designaciones de frecuencia han sido utilizadas para la clasificación de la incidencia de efectos indeseables: Muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$, escasos $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, raros $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$, muy raros $< 1/10,000$.

Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático

Muy frecuentes: depresión de la médula ósea que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia

Raros: anemia hemolítica



Trastornos del Sistema Inmune

Raros: reacciones alérgicas (ver la Sección Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo).

Las reacciones alérgicas a melfalán tales como la urticaria, edema, exantema cutáneo y choque anafiláctico, han sido reportadas con poca frecuencia después de una administración inicial o subsecuente, particularmente después de la administración intravenosa. También se ha reportado raramente paro cardíaco, en asociación con dichos eventos.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales

Raros: neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo reportes de fallecimientos)

Trastornos Gastrointestinales

Muy frecuentes: náusea, vómito y diarrea; estomatitis con dosis altas

Raros: estomatitis con dosis convencionales.

Los efectos gastrointestinales tales como náusea y vómito, han sido reportados hasta en un 30% de los pacientes que reciben dosis convencionales de melfalán por vía oral.

Trastornos Hepatobiliares

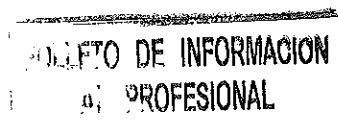
Raros: trastornos hepáticos que van desde alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, hasta manifestaciones clínicas tales como hepatitis e ictericia

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo

Muy frecuentes: alopecia con dosis altas.

Frecuentes: alopecia con dosis convencionales.

Raros: exantema maculopapular y prurito (ver la Sección Trastornos del Sistema Inmune).



Trastornos Renales y de Vías Urinarias

Frecuentes: se ha observado elevación temporalmente significativa de la urea en sangre, en las etapas tempranas de la terapia con melfalán en pacientes de mieloma con daño renal

Sobredosis

Los efectos gastrointestinales, incluyendo náusea, vómito y diarrea, son los signos tempranos más probables de la sobredosis aguda por vía oral.

El principal efecto tóxico es la supresión de la médula ósea, que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Medidas generales de apoyo, junto con transfusiones apropiadas de plaquetas y sangre total, deberán ser instituidas de ser necesario, debiendo considerarse la hospitalización, la antibioticoterapia profiláctica y el uso de factores estimulantes de células hematológicas.

No existe un antídoto específico. Deberá supervisarse estrechamente el hemograma, por lo menos 4 semanas posteriores a la sobredosis, hasta que existe evidencia de recuperación.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Melfalán es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermediarios de carbono a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetilo, permite la alquilación a través de la unión covalente con el 7-nitrógeno de guanina sobre el DNA, la unión cruzada de dos hélices de DNA y por lo tanto se impide la replicación celular.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

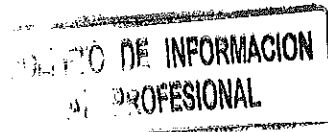
La absorción de melfalan oral es altamente variable con respecto tanto al tiempo de la primera aparición del fármaco en el plasma como a las concentraciones plasmáticas máximas.

En estudios realizados para evaluar la biodisponibilidad absoluta del melfalan, la biodisponibilidad media absoluta varió de 56 a 85%.

La administración intravenosa puede utilizarse para evitar la variabilidad en la absorción asociada con el tratamiento mieloablativo.

En un estudio realizado en 18 pacientes que recibieron melfalán en dosis de 0.2 a 0.25 mg/kg de peso corporal por vía oral, la concentración máxima en plasma (rango 87 a 350 ng/ml) fue alcanzada dentro de 0.5 a 2.0 horas.

La administración de Alkeran tabletas inmediatamente después del alimento, retrasó el tiempo en alcanzarse las concentraciones máximas en plasma y redujo el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo, entre 39 y 45%.



Distribución

El melfalan se fija moderadamente a las proteínas plasmáticas, la cual varía de 69% a 78%, según las notificaciones. Existe evidencia de que la fijación a proteínas plasmáticas es lineal, en el intervalo de las concentraciones plasmáticas que de ordinario se alcanzan al administrar un tratamiento con dosis estándar, pero puede volverse dependiente de las concentraciones al administrar un tratamiento con dosis elevadas. La albúmina sérica es la proteína principal de fijación, la cual representa aproximadamente el 55 - 60% de la fijación, y un 20% se fija a la α_1 -ácido glucoproteína. Además, los estudios realizados para evaluar el grado de fijación del melfalan han revelado la existencia de un componente irreversible, atribuible a la reacción alquilante con proteínas plasmáticas.

El melfalan exhibe un bajo nivel de penetración en la barrera hematoencefálica. Varios investigadores han tomado muestras de líquido cefalorraquídeo y no han encontrado concentraciones cuantificables del fármaco. En un estudio realizado en niños que recibieron dosis únicas y elevadas, se observaron bajas concentraciones (~10% de las concentraciones plasmáticas).

Metabolismo

Los datos obtenidos a partir de estudios realizados in vivo e in vitro sugieren que la degradación espontánea, en vez del metabolismo enzimático, es el determinante principal de la vida media de los fármacos en el ser humano.

Eliminación

En 13 pacientes que recibieron melfalan oral, a una dosis de 0.6 mg/kg de peso corporal, el promedio de la vida media de eliminación terminal en el plasma fue de 90 ± 57 min, donde un 11% del fármaco se recuperó en la orina en un lapso de 24 horas.

En 18 pacientes que recibieron melfalan oral, a una dosis de 0.2 a 0.25 mg/kg de peso corporal, el promedio de la vida media de eliminación fue de 1.12 ± 0.15 horas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Poblaciones de Pacientes Especiales

- ***Insuficiencia renal***

En insuficiencia renal, la depuración del melfalan podría verse reducida (véase *Dosis y Administración - Insuficiencia renal y Advertencias y Precauciones - Insuficiencia renal*).

- ***Pacientes de edad avanzada***

No se ha demostrado alguna correlación entre la edad del paciente y la depuración del melfalan, ni entre la edad del paciente y la vida media de eliminación terminal del fármaco (véase *Dosis y Administración*).

Datos Preclínicos de Seguridad

Melfalán es mutagénico en animales.

CARACTERÍSTICAS FARMACEUTICAS

Lista de Excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidro
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento del comprimido:

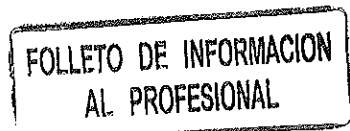
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol

Incompatibilidades

Ninguna conocida.

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.



Precauciones Especiales para Almacenamiento

Almacenar a temperatura entre 2 y 8°C.

Naturaleza y Contenido del Empaque

La formulación *ALKERAN* consiste en tabletas recubiertas de forma redonda y biconvexa, de color blanco a hueso, marcadas con la leyenda "GX EH3", en uno de los lados, y con la letra "A" en el otro. Se suministran en frascos de vidrio ámbar, con cierre de seguridad para niños, los cuales contienen "X" (número) tabletas, según esté registrado localmente.

Instrucciones para el Uso/Manejo

Manejo seguro de la formulación Alkeran comprimidos:

El manejo de *ALKERAN* comprimidos debe seguir los lineamientos para el manejo de fármacos citotóxicos, de acuerdo a las recomendaciones y/o regulaciones locales vigentes.

Si el recubrimiento externo del comprimido se encuentra intacto, no existe riesgo en el manejo de *ALKERAN* comprimidos.

ALKERAN comprimidos no deben ser divididos.

Desecho:

ALKERAN comprimidos deberán ser destruidas de conformidad con los requerimientos regulatorios locales relevantes, relacionados al desecho de drogas citotóxicas.

Versión número: GDS 18/ IPI 03.

Alkeran es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

GlaxoSmithKline.

