

FRIMIRT®	
MELFALAN 50 mg	
Polvo liofilizado para Inyectable	
Vía de administración: Intravenosa	
Industria Argentina	Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<i>Cada Frasco ampolla contiene:</i>	
Melfalan (como Clorhidrato).....	50,0 mg
Povidona.....	20,0 mg
Ácido Clorhídrico (para ajuste de pH)	

<i>Cada Frasco ampolla disolvente contiene:</i>	
Citrato de Sodio.....	200,0 mg
Propilenglicol.....	6,0 ml
Etanol (96%).....	0,52 ml
Agua para Inyección c.s.p.....	10,0 ml

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para Inyectable. Ampolla de Disolvente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico.

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos inmunomoduladores, antineoplásicos, agentes alquilantes, análogos de la mostaza nitrogenada, Código ATC: L01AA03.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

FRIMIRT, a la dosis intravenosa convencional, está indicado en el tratamiento de:

- Mieloma múltiple,
- Cáncer de ovario.

FRIMIRT, a dosis altas por vía intravenosa está indicado, con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas, para el tratamiento de mieloma múltiple y neuroblastoma en la infancia. FRIMIRT, administrado por perfusión regional arterial, está indicado en el tratamiento de melanoma maligno localizado de las extremidades y sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades.

Acción farmacológica
Melfalan es una fenilalanina derivada de la mostaza de nitrógeno. Es un agente alquilante bifuncional activo contra enfermedades neoplásicas seleccionadas en seres humanos.

Mecanismo de Acción

El Melfalan es un agente alquilante bifuncional que evita la separación y replicación del ADN. La formación de intermedios de carbono de cada uno de los dos grupos bis–2–cloroetilo y permite la alquilación mediante uniones covalentes con el 7-nitrógeno de guanina en el ADN, entrecruzando las hebras de ADN y evitando así la replicación celular.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de Melfalan después de la administración EV ha sido ampliamente estudiada en pacientes adultos. Luego de la inyección, las concentraciones plasmáticas disminuyeron rápidamente de manera biexponencial con una fase distribución y semivida de eliminación terminal de aproximadamente 10 y 75 minutos respectivamente. En estudios de biodisponibilidad absoluta de melfalan la biodisponibilidad absoluta media fue de 56 a 85%.

Distribución
El melfalán se distribuye en la mayor parte de los tejidos del organismo. Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, con una unión del 69 % al 78 %. Hay pruebas de que la unión a proteínas es lineal en el intervalo de concentraciones plasmáticas que normalmente se logran en un tratamiento con dosis estándar, pero a concentraciones observadas, en tratamiento con altas dosis la unión puede llegar a ser concentración dependiente. La albúmina sérica es la principal proteína de fijación, que representa entre el 55 y el 60 % de la unión y el 20 % se une a la α 1-glicoproteína ácida. Además, los estudios de unión a melfalán han mostrado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con las proteínas plasmáticas. En 28 pacientes con diversos procesos malignos que recibieron dosis entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal en una perfusión de 2 a 20 min, los volúmenes medios de distribución en estado estacionario y el compartimento central fueron, respectivamente, 40,2 ± 18,3 litros y 18,2 ± 11,7 litros. El melfalán muestra una penetración limitada de la barrera hematoencefálica.

Biotransformación
La hidrólisis química del melfalán a monohidroximelfalán y dihidroxi melfalán es la vía metabólica más importante en humanos. Estos metabolitos son inactivos. Los datos *in vivo* e *in vitro* indican que la degradación espontánea más que el metabolismo enzimático es el principal factor determinante de la semivida del medicamento en el hombre.

Eliminación
En 15 niños y 11 adultos que recibieron dosis intravenosas elevadas de melfalán (140 mg/m² de superficie corporal) con diuresis forzada, se observó que las semividas iniciales y terminales medias eran de 6,5 ± 3,6 min y 41,4 ± 16,5 min, respectivamente. Se registraron semividas iniciales y terminales medias de 8,8 ± 6,6 min y 73,1 ± 45,9 min, respectivamente, en 28 pacientes con diversos procesos malignos que recibieron dosis entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal en una perfusión de 2 a 20 minutos. El aclaramiento medio fue de 564,6 ± 159,1 ml/min.

Posología y Forma de Administración
Melfalan es un fármaco citotóxico que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. La administración de FRIMIRT debe estar supervisada por un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos y tratamientos de acondicionamiento antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Como Melfalan es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento debiendo retrasarse o ajustarse la administración del fármaco en caso necesario.

Complicaciones tromboembólicas
Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar las medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente.

Si se produjeren complicaciones tromboembólicas en el paciente, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se establece con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembóli-co, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse

talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

Posología

Mieloma múltiple y Carcinoma Ovárico
La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Neuroblastoma infantil
La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m² a 240 mg/m² de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

Melanoma Maligno

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de FRIMIRT a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada frecuentemente se aplican las dosis tradicionales de melfalan. La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función de los órganos antes de usar melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal. Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal. Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m² de superficie corporal), La necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenitoras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m².

Forma de administración
Preparación de la solución de FRIMIRT
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 melfalan.

La solución reconstituida de FRIMIRT presenta una estabilidad limitada y debe prepararse inmediatamente antes de su uso. La solución que no se utilize debe desecharse. No se debe refrigerar la solución reconstituida porque tendrá lugar una precipitación.

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, FRIMIRT 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.

Administración parenteral

FRIMIRT es para uso intravenoso exclusivamente.

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. En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la administración y se debe usar una vía venosa central. Si se administra FRIMIRT a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación. Se debe consultar la literatura para encontrar una detallada metodología en caso de perfusión regional arterial. Con la excepción de los casos en los que este indicada una perfusión arterial regional, FRIMIRTsolo se utiliza por vía intravenosa.

Se recomienda inyectar lentamente FRIMIRT en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida.

Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, FRIMIRT puede administrarse más diluido con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de "administración lenta" en una bolsa de perfusión. El tiempo total desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debe superar una hora y 30 minutos. Cuando se diluye más en una solución para perfusión, FRIMIRT tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

Se recomienda dejar que la perfusión pase a una temperatura de menos de 25°C.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el producto

La preparación de soluciones citotóxicas inyectables debe realizarse solo por profesionales de la

salud cualificados, que conozcan la manipulación de agentes alquilantes, bajo condiciones que garanticen la protección del medio ambiente y la seguridad de los profesionales de la salud. FRIMIRT debe prepararse para su uso en una unidad estéril, equipada con una cabina adecuada de flujo laminar vertical.

Los profesionales de la salud deben llevar un equipo adecuado, que incluya ropa de manga larga, protección facial, gorros protectores, gafas de seguridad, guantes estériles desechables, campos de protección de la mesa de trabajo, recipientes y bolsas para la recogida de residuos. Los recipientes rotos deben tratarse con las mismas precauciones y se consideran residuos contaminados. Las excreciones y los vómitos deben manipularse con precaución. Debe advertirse al personal gestante que eviten manipular FRIMIRT. Si FRIMIRT entra en contacto con la piel, ésta se debe lavar de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón. En caso de contacto accidental con los ojos debe realizarse inmediatamente una irrigación con cloruro sódico y se debe llamar a un médico lo antes posible. Si no se dispone de cloruro sódico, deben utilizarse grandes cantidades de agua del grifo. Debe evitarse la inhalación del producto. Los restos de medicamento, así como todos los materiales que se hayan usado para la reconstitución y la administración, deben eliminarse conforme a los procedimientos estándar aplicables a los productos citotóxicos, con la debida consideración de los requisitos locales relacionados con la eliminación de residuos peligrosos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Embarazo (solo respecto al tratamiento previo al TCPH) y lactancia.

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Melfalán puede provocar daños en los tejidos locales. Si se produjese extravasación, no se administrará mediante inyección directa en una vena periférica. FRIMIRT debe usarse con precaución en pacientes que se hayan sometido a radioterapia o quimioterapia reciente en previsión del aumento de la toxicidad en la médula ósea. La enfermedad veno-oclusiva es una complicación grave que puede producirse durante el tratamiento con melfalán. Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa de tres o más ciclos de quimioterapia o trasplante de células progenitoras previo pueden presentar un mayor riesgo.

Seguimiento

Puesto que melfalán es un potente mielosupresor, es fundamental prestar especial atención a la vigilancia del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea o insuficiencia irreversible de la médula osea. La citopenia puede continuar disminuyendo tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, al primer signo de una reducción anormalmente grande de los leucocitos o una trombopenia grave se debe interrumpir el tratamiento temporalmente. Se recomienda garantizar una hidratación adecuada y diuresis forzada de los pacientes y la administración profiláctica de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos). Se considerará la administración de productos hemoderivados si es necesario. Se recomienda vigilar el estado general y renal de los pacientes que reciban dosis altas de FRIMIRT. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de la dosis en los pacientes que reciben dosis intravenosas elevadas de FRIMIRT en asociación con el trasplante autólogo de médula ósea. El tratamiento previo con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de las lesiones gastrointestinales inducidas por dosis elevadas de FRIMIRT y debe consultarse la bibliografía para ver más detalles. **Complicaciones tromboembólicas**
El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona se ha relacionado con un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas. Especialmente en pacientes con un aumento de los factores de riesgo de trombosis, se deben considerar las medidas profilácticas contra la trombosis.

Insuficiencia renal
Puesto que los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar una notable supresión de la médula ósea, debe vigilarse estrechamente a estos pacientes. El aclaramiento de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal que también presenten supresión medular urémica. Por tanto, puede que sea necesario reducir la dosis y debe controlarse estrechamente a estos pacientes. **Población pediátrica**
No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán seguido de un alo-TCPH en niños menores de 2 años con LMA debido a que los datos de seguridad y de supervivencia global (SG) no se han comunicado por separado en esta categoría de edad.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de melfalán como parte del régimen de acondicionamiento previo al alo-TCPH en niños menores de 2 años con LLA. No se debe usar melfalán en adolescentes mayores de 12 años con LMA como tratamiento de acondicionamiento seguido de alo-TCPH debido a un aumento de la tasa de mortalidad relacionada con el trasplante.

Etanol
FRIMIRT 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
Este medicamento contiene 0,4 g de alcohol (etanol) en cada vial de disolvente, que equivale a 42 mg/ml (0,42 % p/v). La cantidad en 10 ml de este medicamento equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

En comparación, en un adulto que beba un vaso de vino o 500 ml de cerveza, es probable que la CAS sea aproximadamente 50 mg/100 ml. La administración conjunta con medicamentos que contengan propilenglicol o etanol puede producir una acumulación de etanol y provocar efectos adversos, especialmente en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

Adultos

Una dosis de 200 mg/m² de este medicamento administrada a adultos de 70 kg de peso produciría una exposición a 40 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 6,67 mg/100 ml. No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos.

Niños y adolescentes

Una dosis de 240 mg/m² de este medicamento administrada a un niño de 8 años y 30 kg de peso produciría una exposición a 76,8 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 12,8 mg/100 ml. Una dosis de 240 mg/m² de este medicamento administrada a un adolescente de 12 años y 40 kg de peso produciría una exposición a 110 mg/kg de etanol que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 18,3 mg/100 ml. Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas.

Se debe tener en cuenta en niños y adolescentes y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Propilenglicol
FRIMIRT 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
Este medicamento contiene 6,2 g de propilenglicol por cada 10 ml de disolvente, que equivale a 0,62 g/ml. La administración conjunta con cualquierstrato para la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede provocar efectos adversos graves en los niños menores de 5 años. Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad en la reproducción o el desarrollo de animales o humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche. En consecuencia, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia debe considerarse caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en los pacientes con alteración de la función renal o hepática ya que se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, como alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda y alteración de la función renal. Con dosis elevadas o el uso prolongado de propilenglicol se han comunicado varios efectos adversos, como hiperosmolalidad, acidosis láctica; alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda; cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones); depresión respiratoria, disnea; alteración de la función hepática; reacción hemolítica (hemolisis intravascular) y hemoglobinuria; o fallo multiorgánico. Los efectos adversos normalmente remiten tras la retirada del propilenglicol y en los casos más graves tras la hemodíalisis. Se requiere vigilancia médica.

Sodio
FRIMIRT 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente «sin sodio».

Mutagenicidad

Melfalán es mutágeno en animales y se han observado alteraciones cromosómicas en pacientes tratados con el medicamento.

Carcinogenicidad

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos.
Se ha notificado que el melfalán es leucemogénico (leucemia aguda y síndromes mielodisplási-cos). Ha habido informes de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloide, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario. El riesgo de leucemia debe sopesarse frente al posible beneficio terapéutico al considerar el uso de melfalán, especialmente cuando se usa en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha determinado que estas combinaciones aumentan el riesgo de leucemia. Antes, durante y después del tratamiento, el médico tiene que examinar a los pacientes con las pruebas habituales para detectar el cáncer temprano y comenzar un tratamiento si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de un segundo proceso maligno primario (SPMP). Especialmente cuando se usa melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, en combinación con talidomida y prednisona, se ha relacionado con un aumento de las posibilidades de un SPMP sólido en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción
Ácido nalidixico
La administración de dosis intravenosas elevadas de FRIMIRT junto con ácido nalidixico en niños ha producido enterocolitis hemorrágica con desenlace mortal.

Busulfán
En la población pediátrica, con el régimen de busulfán-melfalán se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

Ciclosporina

Se ha descrito un deterioro de la función renal en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea con acondicionamiento previo con dosis elevadas de melfalán intravenoso, que posterior-mente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra huésped.

Vacunas de virus vivos atenuados

Se ha descrito el riesgo de enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal. Este riesgo es mayor en los pacientes ya inmunodeprimidos por su enfermedad de base. Se usará una vacuna inactivada cuando exista esa vacuna (poliomielitis).

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
Igual que con todos los tratamientos citotóxicos, los pacientes hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos fiables durante al menos seis meses después de terminar el tratamien-to.

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. No se conoce el riesgo para el ser humano, pero, debido a las propiedades mutágenas y la semejanza estructural del melfalán con compuestos teratógenos conocidos, es posible que el melfalán pueda inducir malformacio-nes congénitas en la descendencia de los pacientes tratados. Debe evitarse el uso de melfalán como tratamiento antineoplásico siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso, debe evaluarse que el beneficio del tratamiento supere al posible riesgo para el feto. El TCPH está contraindicado en las mujeres embarazadas. Por tanto, el melfalán está contraindica-do durante el embarazo para esta indicaciones.

Lactancia
Se desconoce si el melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana: Debido a sus propiedades mutágenas, el melfalán está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

El melfalán produce supresión de la función ovárica en las mujeres pre-menopáusicas, produciendo amenorrea en un importante número de pacientes. Hay pruebas de estudios en animales de que melfalán puede producir un efecto adverso en la espermatogénesis. Por tanto, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en pacientes varones. Se aconseja la criopreservación del semen antes del tratamien-to.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es

probable que ciertas reacciones adversas del melfalán, como las náuseas y los vómitos, puedan afectar a esta capacidad. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes.

Reacciones Adversas
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron toxicidades hematológicas y gastrointestinales y trastornos del sistema inmunológico, considerándose estas consecuencias esperadas de la supresión. Se comunicaron infecciones, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y grave como las principales causas de morbilidad y mortalidad en el contexto del alo-TCPH. También se notificaron con frecuencia insuficiencia de la médula ósea, estomatitis, inflamación de la mucosa, hemorragia gastrointestinal, diarrea, náuseas, vómitos, amenorrea, trastornos ováricos y menopausia prematura.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas en esta sección se identificaron a partir de la información incluida en otros productos que contienen melfalán, búsquedas en la bibliogra-fía publicada y la base de datos europea EudraVigilance relativa al uso de melfalán como parte de regímenes combinados para el contexto de alo-TCPH. Con la excepción del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica identificadas en un solo paciente, las RAM comunicadas en al menos dos pacientes se han recogido en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infeción
	Poco frecuentes	Shock séptico
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Proceso maligno primario secundario, leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión que produce neutropenia, trombopenia y anemia
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Enfermedad injerto contra huésped aguda, enfermedad injerto contra huésped crónica
	Raras	Hipersensibilidad (urticaria, edema, erupción cutánea y shock anafiláctico)
	Desconocidas	Linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal
Trastornos cardíacos	Raras	Parada cardíaca
	Desconocidas	Insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, derrame pericárdico
Trastornos vasculares	Desconocidas	Hemorragia, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, síndrome de neumonía idiopática, hemorragia pulmonar, insuficiencia respirato-ria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis
	Desconocidas	Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestina-les	Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, enfermedad veno-oclusiva hepática
	Raras	Anomalías en las pruebas de función hepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia después de dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia después de dosis normales
	Poco frecuentes	Erupción maculopapular, alopecia
	Raras	Purrito
	Desconocidas	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Lesión renal aguda, insuficiencia renal
	Desconocidas	Cistitis hemorrágica, síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Amenorrea, insuficiencia ovárica, trastorno ovárico, menopausia prematura, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuenes	Inflamación de la mucosa, síndrome de fallo multiorgánico, pirexia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Sensación de calor, parestesia
	Desconocidas	Aumento de la creatinina en sangre

Descripción de algunas reacciones adversas

Las infecciones y la EICH, aunque no relacionadas directamente con melfalán, fueron las causas principales de morbilidad y mortalidad, especialmente en el contexto del trasplante alogénico.

Infecciones e infestaciones

Todos los pacientes de la población diana presentan riesgo de infecciones debido a su estado inmunodeprimido. La mielosupresión y los efectos inmunodepresores inducidos por melfalán pueden favorecer el desarrollo de infecciones que pueden tener un desenlace mortal en las manifestaciones más graves. Puede resultar de utilidad la adopción de medidas profilácticas como la administración de anti-infecciosos.

Enfermedad injerto contra huésped

La EICH es una complicación muy frecuente en el contexto del TCPH alogénico. Hasta el 60 % de los pacientes sufren EICH aguda y/o crónica. La gravedad de la EICH puede oscilar entre leve y mortal en las manifestaciones más graves de la enfermedad. La aparición de EICH puede evitarse usando terapia inmunosupresora tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como profilaxis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Basándose en los informes de seguridad encontrados en la bibliografía, la población pediátrica parece más sensible a sufrir complicaciones respiratorias que los adultos. Especialmente, se comunicaron complicaciones respiratorias mortales mayores en lactantes menores de dos años que en niños y adolescentes.

Sobredosis/compa-

Signos y síntomas

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.

<p>Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:</p> <p>Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (01 1) 4962-6666/2247 Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063 Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160</p>

Incompatibilidades

MELFALAN NO ES COMPATIBLE CON SOLUCIONES DE INFUSIÓN QUE CONTENGAN DEXTROSA y se recomienda utilizar únicamente Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% p/v.

Naturaleza y contenido del recipiente

Cada envase de FRIMIRT contiene un vial de polvo liofilizado con 50 mg de melfalan (como clorhidrato) y un vial de Solvente-Diluyente para FRIMIRT.

Melfalan Inyectable: Vial de vidrio neutro, claro con una capacidad nominal de 17 ml, con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio con cubierta de plástico tipo flip-top. Solvente-Diluyente para FRIMIRT: Vial de vidrio neutro, claro, con una capacidad nominal de 10 ml, tapón de goma de clorobutilo y cápsula de aluminio con cubierta tipo flip top.

Presentación

1 Frasco ampolla con Polvo Liofilizado + 1 Frasco ampolla Disolvente

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C PROTEGIDO DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.637
Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A.
Nazarre 3446/54 (C1417DHX) C.A.B.A. - Argentina
Directora Técnica: Natalia C. Alonso
Fecha última revisión: Abril 2022

Prospecto: Información para el Usuario
FRIMIRT
MELFALAN 50 mg
Polvo Liofilizado para inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
-Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

- Qué es FRIMIRT y para qué se utiliza
- Qué necesita saber antes de empezar a usar FRIMIRT
- Cómo usar FRIMIRT
- Posibles efectos adversos
- Conservación de FRIMIRT
- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es FRIMIRT y para qué se utiliza

MELFALAN contiene el principio activo denominado melfalán, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados citotóxicos (también llamados quimioterapia) y actúa reduciendo el número de algunas células.

MELFALAN puede usarse solo o en combinación con otros medicamentos o con radiación corporal total para el tratamiento de:
• distintos tipos de cáncer de médula ósea: mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda, LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA)
• linfoma maligno (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), cáncer que afecta a algunos tipos de células sanguíneas denominadas linfocitos (células que luchan contra las infecciones)
• neuroblastoma, un tipo de cáncer que crece a partir de células nerviosas anómalas en el organismo
• cáncer de ovario avanzado
• cáncer de mama avanzado

FRIMIRT se usa también, en combinación con otros medicamentos citotóxicos, como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras para tratar el cáncer de la sangre en adultos y las enfermedades oncológicas y no oncológicas de la sangre en la población pediátrica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar FRIMIRT

Si tiene alguna duda, no dude en consultar a su médico.

No use FRIMIRT

- si es alérgico al melfalán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está embarazada (solo respecto al tratamiento previo al trasplante de células progenitoras en sangre) o en período de lactancia.

Advertencias y precauciones

Si va a recibir tratamiento con melfalán, se realizará una minuciosa vigilancia de la sangre ya que este medicamento es un potente citotóxico que produce una profunda reducción de las células sanguíneas.

Consulte a su médico antes de empezar a usar melfalán en cualquiera de las siguientes

situaciones:

- si ha recibido recientemente radioterapia o medicamentos contra el cáncer ya que con frecuencia reducen los niveles de células sanguíneas;
- si presenta signos de una infección (fiebre, escalofríos, etc.). En el caso de tratamiento con melfalán, su médico podrá prescribirle medicamentos como antibióticos, antifúngicos o antivíricos para prevenir las infecciones. Su médico también podrá valorar administrarle productos derivados de la sangre (por ejemplo, glóbulos rojos y plaquetas);
- si va a recibir una vacuna o se le ha vacunado recientemente. Esto se debe a que algunas vacunas de virus vivos atenuados (como la polio, sarampión, rubeola y paperas) pueden producirle una infección mientras está recibiendo tratamiento con melfalán;
- si ha sufrido problemas renales o insuficiencia renal (sus riñones no funcionan bien del todo). En este caso, debe reducirse la dosis de FRIMIRT;
- si alguna vez ha tenido un coágulo de sangre en una vena (trombosis). El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida o dexametasona puede aumentar el riesgo de sufrir coágulos de sangre. Su médico puede decidir administrarle medicación para evitar que esto ocurra.

Se recomienda una hidratación adecuada y diuresis forzada (administración de un gran volumen de líquidos en la vena mediante goteo) cuando se le administre melfalán.

Niños y adolescentes

Los niños y los adolescentes tienen más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias y gastrointestinales graves. Informe enseguida a su médico o al personal de enfermería si se producen alteraciones respiratorias o gastrointestinales.

El melfalán no debe usarse como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras de la sangre en adolescentes de más de 12 años con leucemia mieloide aguda. No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso de melfalán como medicamento de preparación antes del trasplante de células progenitoras de la sangre en niños menores de dos años para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.

Otros medicamentos y FRIMIRT

Informe a su médico o al personal de enfermería si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, informe a su médico o al personal de enfermería si está tomando alguno de los siguientes:
• otros medicamentos citotóxicos (quimioterapia)
• vacunas o se ha vacunado recientemente (ver advertencias y precauciones) debido a una posible enfermedad general que puede llevar a un desenlace mortal
• ácido nalidixico (antibiótico que se usa para tratar las infecciones urinarias). Puede provocar enterocolitis hemorrágica con un desenlace mortal en niños cuando se administra junto con melfalán
• busulfán (usado para tratar cierto tipo de cáncer). En niños, se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

Se han comunicado casos de deterioro de la función renal al usar ciclosporina para prevenir la enfermedad injerta frente a huésped tras el trasplante de células progenitoras de sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

El trasplante de células progenitoras sanguíneas está contraindicado en embarazadas. Para las otras indicaciones, no se recomienda el tratamiento con melfalán durante el embarazo porque puede provocar daños permanentes en el feto.

Si ya está embarazada, es importante que hable con su médico antes de recibir melfalán. Usted y su médico tendrán que sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con melfalán para usted y su hijo. Debe adoptar medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo mientras usted o su pareja estén tomando melfalán y en los 6 meses siguientes.

Lactancia

No se sabe si melfalán se excreta en la leche materna. No amamante a su hijo durante el tratamiento con FRIMIRT.

Fertilidad

Melfalán puede afectar a los ovarios o los espermatozoides, provocando infertilidad (incapacidad para tener hijos).

En mujeres, puede cesar la ovulación y, en consecuencia, la menstruación (amenorrea). En hombres, sobre la base de las observaciones de estudios en animales, puede haber ausencia o baja cantidad de espermatozoides viables. Por tanto, se aconseja a los hombres que acudan a una consulta de conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

Anticonceptivos para hombres y para mujeres

Se recomienda que los hombres y mujeres que estén recibiendo melfalán usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 6 semanas después.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede provocar náuseas y vómitos, lo que puede reducir su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Este medicamento también contiene alcohol, que es probable que afecte a niños y adolescentes (ver más información a continuación).

Adultos

No es probable que la cantidad de alcohol de este medicamento tenga algún efecto en adultos. La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está usando cualquier otro medicamento. Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Véase también la información anterior sobre el embarazo. Si es adicto al alcohol, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Es poco probable que el alcohol de este preparado afecte a niños y adolescentes. Estos efectos pueden incluir somnolencia y cambios de conducta. También puede afectar a su capacidad para concentrarse y participar en actividades físicas. Si tiene epilepsia o problemas hepáticos, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está usando cualquier otro medicamento.

3. Cómo usar FRIMIRT

FRIMIRT siempre se lo administrará un profesional sanitario con experiencia en el uso de

medicamentos contra el cáncer o trasplante de células progenitoras.

Su médico calculará la dosis de FRIMIRT según su superficie corporal o peso y su enfermedad y cómo estén funcionando sus riñones.

Cuando se usa FRIMIRT como tratamiento antes del trasplante de células progenitoras sanguíneas, siempre se administra en combinación con otros medicamentos.

Uso en adultos

La dosis recomendada oscila entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal. La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos.

Uso en la población pediátrica

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 240 mg/m² de superficie corporal. La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos.

Uso en pacientes con una reducción del funcionamiento renal

La dosis normalmente es menor, dependiendo de la gravedad del problema renal.

Administración

FRIMIRT se administrará mediante perfusión (goteo) en una vena.

Si accidentalmente se perfunde MELFALAN fuera de la vena al tejido circundante o se sale de la vena al tejido circundante, se debe interrumpir inmediatamente la administración de FRIMIRT, ya que puede causar un daño grave en los tejidos. Esto normalmente provoca dolor, como escozor y ardor. Si los pacientes no pueden expresar que están sufriendo dolor, debe observarse si hay otros signos, como enrojecimiento e inflamación en el punto de inyección.

Si recibe más FRIMIRT del que debe

Si cree que ha recibido demasiado o se ha olvidado una dosis, hable con su médico o el personal de enfermería.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéuti-co o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto de inmediato con su médico, farmacéutico o personal de enfermería si sufre alguno de los efectos secundarios siguientes.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
• Enfermedad injerta contra huésped tras trasplante de células progenitoras sanguíneas (cuando las células trasplantadas atacan a su organismo, y esto es potencialmente mortal)
• Reducción de las células y plaquetas circulantes en sangre, que puede producir anemia (reducción del recuento de glóbulos rojos), hemorragias anómalas, hematomas
• Alopecia (caída del pelo) - para dosis elevadas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección en ocasiones grave y potencialmente mortal
- Hemorragia gastrointestinal
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Inflamación en la boca y alrededor de ella (estomatitis)
- Alteración de la función de dos o más sistemas orgánicos que puede provocar molestias y ser potencialmente mortal
- Fiebre, escalofríos
- Ausencia de ciclos menstruales (amenorrea)
- Trastornos en la función reproductora femenina, que pueden provocar alteración de la función del ovario y menopausia prematura
- En hombres: ausencia de espermatozoides en el semen (azoospermia)
- Alopecia (caída del pelo) - para dosis normales

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Shock séptico
- Avance, recidiva o recurrencia del cáncer, aparición de un nuevo cáncer
- Leucemia, síndrome mielodisplásico (cierto tipo de cáncer de la sangre)
- Trastornos respiratorios: insuficiencia respiratoria, dificultad para respirar (síndrome de dificultad respiratoria aguda), inflamación pulmonar (neumonitis, síndrome de neumonía idiopática), engrosamiento de los tejidos en los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar), hemorragia pulmonar
- Formación de coágulos de sangre en los pequeños vasos sanguíneos por todo el organismo, dañando el cerebro, los riñones y el corazón
- Hemorragia cerebral
- Trastornos hepáticos: lesión tóxica en el hígado, que bloquea una vena hepática
- Trastorno cutáneo: enrojecimiento de la piel con pequeños bultos confluentes (eritema maculopapular)
- Daño en los riñones (lesión renal aguda, síndrome nefrótico), reducción de la función renal

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción alérgica grave y en ocasiones mortal; los signos pueden incluir urticaria, edema, erupciones cutáneas, pérdida de conocimiento, dificultad para respirar, presión arterial baja, insuficiencia cardíaca y muerte
- Colapso (debido a parada cardíaca)
- Prurito
- Problemas hepáticos que pueden aparecer en los análisis de sangre o causar ictericia (amarilleamiento del blanco de los ojos y de la piel)
- Enfermedad en la que los glóbulos rojos se descomponen prematuramente - puede hacer que se sienta muy cansado, sin aliento y mareado y puede causar dolor de cabeza o que la piel o los ojos se pongan amarillos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Trastornos cardiovasculares: cambios y alteraciones en la capacidad de bombeo del corazón, que provoca retención de líquidos, dificultades para respirar, sensación de cansancio (insuficiencia cardíaca, miocardiopatía) e inflamación alrededor del corazón (derrame pericárdico)
- Aumento de la presión arterial en las arterias pulmonares
- Inflamación de la vejiga con sangre en orina
- Complicaciones inflamatorias e inmunológicas graves (linfohistiocitosis hemofagocítica)
- Daño grave en la piel (p.ej, lesiones, bullosas, formación de escamas, en casos graves descamación) que puede afectar a toda la superficie corporal y ser potencialmente mortal (síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)
- Aumento de la creatinina en sangre
- Hemorragia
- Formación de coágulos de sangre en una vena profunda, especialmente en las piernas (trombosis venosa profunda) y cierre de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar)

Los pacientes con enfermedades hematológicas graves pueden sentir calor o sensación de hormigueo.

Los niños y los adolescentes tienen más probabilidades de sufrir complicaciones respiratorias y gastrointestinales graves.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicac-ió n de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de FRIMIRT

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de VTO. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. No refrigerar.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

<p>MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.</p>
<p>ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247 Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063 Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160</p>

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT”
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234”**

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.637

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A.
Nazarre 3446/54 (C1417DHX) C.A.B.A. Argentina
Directora Técnica: Natalia C. Alonso
Fecha de la última revisión de este prospecto: Abril 2022

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

FRIMIRT 50 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

Igual que con todas las quimioterapias a dosis elevadas, la preparación y la manipulación de este producto requiere una serie de precauciones para garantizar la protección de los profesionales de la salud y de su entorno, teniendo en cuenta las condiciones de seguridad que requiere el paciente.

Además de las precauciones habituales para mantener la esterilidad de las preparaciones inyectables, es necesario:

- llevar ropas de manga larga y puños apretados para evitar cualquier salpicadura de la solución sobre la piel;
- llevar una mascarilla quirúrgica desechable y gafas de seguridad;
- ponerse guantes desechables tras el lavado aséptico de las manos;
- preparar la solución en una zona específica;
- interrumpir la perfusión en caso de extravasación;
- eliminar los materiales usados para la preparación de la solución (jeringas, compresas, campos, vial) en recipientes reservados para ese fin;
- destruir los residuos contaminados;
- manipular las excreciones y vómitos con precaución.

Si FRIMIRT entra en contacto con la piel, esta debe lavarse de manera inmediata y abundantemente con agua y jabón. En caso de contacto accidental con los ojos o las mucosas, se debe aclarar abundantemente con agua. Debe evitarse la inhalación del producto.

Las mujeres embarazadas deben evitar manipular medicamentos citotóxicos.

Complicaciones tromboembólicas

Debe administrarse profilaxis para la trombosis durante al menos los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente a pacientes con mayor riesgo de trombosis. La decisión de adoptar medidas profilácticas contra la trombosis debe adoptarse tras una evaluación exhaustiva de los riesgos subyacentes en cada paciente (ver las secciones 4.4 y 4.8). Si se produjese complicaciones tromboembólicas en el paciente, debe detenerse el tratamiento e iniciarse el tratamiento anticoagulante estándar. En cuanto el paciente se establezca con la terapia anticoagulante y estén controladas las complicaciones del episodio tromboembólico, puede usarse melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, o puede reiniciarse talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar el tratamiento anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

Posología

Adultos

Mieloma múltiple, linfoma maligno (linfoma de Hodgkin, no Hodgkin), leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda (LLA y LMA), cáncer de ovario y adenocarcinoma de mama a dosis elevadas.
La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Enfermedades hematológicas malignas antes del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
La dosis recomendada es de 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día

durante dos días seguidos.

Población pediátrica

Leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda a dosis elevadas

La pauta posológica es: una dosis entre 100 y 200 mg/m² de superficie corporal (alrededor de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). La dosis puede dividirse a partes iguales en 2 o 3 días consecutivos. Se requiere un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tras dosis mayores de 140 mg/m² de superficie corporal.

Neuroblastoma infantil

La dosis recomendada para consolidar una respuesta obtenida con un tratamiento tradicional es una dosis única de 100 mg/m² a 240 mg/m² de superficie corporal (en ocasiones dividida a partes iguales a lo largo de 3 días consecutivos) junto con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La perfusión se usa sola o en combinación con radioterapia u otros medicamentos citotóxicos.

Enfermedades hematológicas antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
La dosis recomendada es la siguiente:

- enfermedades hematológicas malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única;
- enfermedades hematológicas no malignas: 140 mg/m² en una perfusión diaria única o 70 mg/m² una vez al día durante dos días seguidos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay una dosis recomendada para la administración de FRIMIRT a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada se aplican las dosis tradicionales frecuentes de melfalán. La experiencia con el uso de melfalán a dosis elevadas en los pacientes de edad avanzada es limitada. Por tanto, debe prestarse atención a garantizar el estado funcional y la función orgánica antes de usar melfalán a dosis elevada en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Debe ajustarse la posología en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4). El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir con la insuficiencia renal. Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyé-ticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal. Con las dosis intravenosas elevadas de melfalán (100 a 240 mg/m² de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células progenito-ras hematopoyéticas se vuelven a perfundir y de las necesidades terapéuticas. No debe administrarse la inyección de melfalán sin rescate con células progenitoras hematopoyéticas a dosis mayores de 140 mg/m².

Preparación de la solución de FRIMIRT

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro. FRIMIRT debe prepararse a una temperatura de menos de 25 °C, reconstituyendo el polvo liofilizado con 10 ml de disolvente y agitando energícamente a continuación hasta obtener una solución transparente, sin partículas visibles. Solo deben utilizarse soluciones transparentes y que no contengan partículas. Salvo que el concentrado se administre en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida a través de un puerto de inyección, la solución reconstituida debe diluirse más antes de su administración, con un volumen adecuado de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final entre 0,45 y 4,0 mg/ml. El concentrado y la solución de FRIMIRT tienen una estabilidad limitada y deben prepararse inmediatamente antes de su uso. El tiempo máximo entre la reconstitución y la dilución en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y el final de la perfusión es 1 hora y 30 minutos.

FRIMIRT no es compatible con soluciones para perfusión que contengan glucosa. Solo se recomienda el uso de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Si apareciese turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Forma de administración

FRIMIRT es para uso intravenoso exclusivamente.

Podría observarse riesgo de extravasación cuando se administra FRIMIRT por vía intravenosa periférica. En caso de extravasación, se interrumpirá inmediatamente la administración y deberá usarse una vía venosa central. Se recomienda inyectar lentamente FRIMIRT en concentrado (5 mg/ml) en el puerto de una solución para perfusión de administración rápida. Si se administra FRIMIRT a dosis elevadas con o sin trasplante, se recomienda la administración en dilución por una vía venosa central para evitar la extravasación. Si no es apropiada la inyección del concentrado (5 mg/ml) lentamente en una solución para perfusión de administración rápida, FRIMIRT puede administrarse más diluida con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en una solución de “administración lenta” en una bolsa para perfusión. Cuando se diluye más en una solución para perfusión, FRIMIRT tiene menor estabilidad y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura. Se recomienda dejar la perfusión pasar a una temperatura de menos de 25 °C.

Eliminación

Debe descartarse cualquier solución no usada pasadas 1,5 horas conforme a las directrices estándar para la manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos. La eliminación de cualquier medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para los productos citotóxicos.