

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melfalán Zentiva 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 50 mg de melfalán (como melfalán hidrocloreto).

Cada vial de disolvente contiene 10 ml de solvente.

Después de la reconstitución, cada ml de solución reconstituida contiene 5 mg de melfalán.

Excipientes con efecto conocido

Después de la reconstitución, cada vial contiene 53,5 mg de sodio, 0,4 g de etanol y 6,2 g de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

Polvo: Polvo liofilizado de blanco a amarillo pálido.

Disolvente: Solución transparente incolora, libre de partículas visibles.

El pH de la solución reconstituida es de entre 6,0 y 7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Melfalán Zentiva, a la dosis intravenosa convencional, está indicado en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de ovario.
- Melfalán Zentiva, a dosis altas por vía intravenosa está indicado, con o sin trasplante de células madres hematopoyéticas, para el tratamiento de mieloma múltiple y neuroblastoma en la infancia.
- Melfalán Zentiva, 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.

Para las indicaciones de arriba, melfalán puede administrarse solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con melfalán debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

En vista de los peligros asociados y el nivel de cuidados paliativos requerido (ver sección 4.4), la administración de dosis altas de melfalán debería estar confinada en centros especializados, con las instalaciones apropiadas y llevado a cabo por personal sanitario con experiencia (ver sección 4.4). Como

melfalán es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento, debiendo retrasarse o ajustarse la dosis en caso necesario (ver sección 4.4).

Proteja al paciente durante la administración intravenosa del contacto externo con la solución inyectable/para perfusión de melfalán (ver sección 4.4).

Eventos tromboembólicos

Melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona está asociado a un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Se deberá administrar trombopprofilaxis durante al menos los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de tomar medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de evaluar cuidadosamente los factores de riesgo subyacentes de cada paciente (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si el paciente experimenta cualquier evento tromboembólico, se deberá discontinuar el tratamiento e iniciar una terapia estándar anticoagulante. Una vez el paciente se ha estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se hayan controlado las complicaciones del evento tromboembólico, podrá volver a iniciarse el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis inicial, tras una valoración beneficio/riesgo-. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el curso del tratamiento con melfalán.

Posología

Adultos

Intravenoso

Información general

Melfalán es solo para uso intravenoso y perfusión regional arterial. Melfalán no deber ser usado sin el rescate hematopoyético con células madres en dosis por encima de 140 mg/m².

Para la administración intravenosa, se recomienda que melfalán se inyecte lentamente en una solución de perfusión de flujo rápido a través de un catéter puerto, previamente limpiado con gasa. Si la inyección directa en una perfusión rápida no es apropiada, la solución de melfalán debe ser administrada diluida en una bolsa de perfusión.

Se debe tener cuidado para evitar posibles extravasaciones de melfalán y, en casos de acceso venoso periférico escaso, debe considerarse el uso de una línea venosa central.

Mieloma múltiple

Dosis convencional

Melfalán se administra de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos a dosis que varían entre 8 mg/m² de área de superficie corporal y 30 mg/m² de área de superficie corporal, administrado a intervalos de entre 2 a 6 semanas. También se ha incluido la administración de prednisona en un número de regímenes. Se debe consultar la literatura para detalles precisos sobre los protocolos de tratamiento.

Cuando se utiliza en monoterapia, la posología intravenosa característica es de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m² de área de superficie corporal) repetida a intervalos adecuados (por ejemplo una vez cada cuatro semanas), siempre que haya tenido lugar una recuperación del recuento de sangre periférica durante ese periodo.

Dosis altas

Los tratamientos con dosis altas, generalmente utilizan dosis únicas intravenosas comprendidas entre 100 y 200 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente entre 2,5 y 5,0 mg/kg de peso corporal), aunque el rescate hematopoyético con células madres se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m² de área de superficie corporal.

En caso de insuficiencia renal, la dosis se debería reducir un 50%. A la vista de la grave mielosupresión inducida por las dosis elevadas de melfalán, el tratamiento se debería confinar a centros especializados con el equipamiento apropiado, y solo se debería administrar por personal sanitario con experiencia (ver sección 4.4).

Adenocarcinoma de ovario avanzado: Cuando se emplea en monoterapia por vía intravenosa, a menudo se ha utilizado una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 semanas.

En combinación con otros fármacos citotóxicos, se han empleado dosis intravenosas comprendidas entre 0,3 y 0,4 mg/kg de peso corporal (12 a 16 mg/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Neuroblastoma avanzado: Se han empleado dosis que incluyen 100 y 240 mg/m² de área superficie corporal (a veces divididas en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto el rescate hematopoyético con células madres, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos.

Melanoma Maligno: Se ha utilizado melfalán en perfusión hipertérmica regional como coadyuvante de la cirugía en casos de melanoma maligno inicial y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Debe consultarse la bibliografía científica para los detalles de la técnica de perfusión y dosificación utilizadas. Un rango de dosis típico para perfusiones de las extremidades superiores es 0,6 – 1,0 mg/kg de peso corporal y para perfusiones de las extremidades inferiores es 0,8 – 1,5 mg/kg de peso corporal.

Sarcoma de tejidos blandos: Se ha empleado melfalán en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la cirugía. Se debe consultar la literatura científica para detalles sobre la técnica de perfusión y la dosis utilizada. Un rango de dosis típico para perfusiones de las extremidades superiores es 0,6 – 1,0 mg/kg de peso corporal y para perfusiones de las extremidades inferiores es 1 – 1,4 mg/kg de peso corporal. Melfalán también se ha administrado con actinomicina D, y se debe consultar la literatura científica para los detalles sobre regímenes de dosificación.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

En neuroblastoma infantil, se ha administrado melfalán en altas dosis junto el rescate hematopoyético con células madres, pudiéndose emplear pautas de posología basadas en el área de superficie corporal.

Consultar también el párrafo sobre Propilenglicol en la sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

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

La experiencia en el empleo de melfalán en ancianos es limitada. Por lo que se debe asegurar un estado orgánico y funcional correctos antes de utilizar melfalán en altas dosis en pacientes de edad avanzada.

Los datos disponibles limitados no apoyan recomendaciones de ajuste de dosis específicas para pacientes de edad avanzada que reciben melfalán intravenoso y sugirieron que se debe continuar con la práctica actual de ajuste de dosis basada en las condiciones generales del paciente de edad avanzada y el grado de mielodepresión que se alcanza durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

La eliminación del melfalán, aunque variable, puede verse disminuido en insuficiencia renal.

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles no justifican una recomendación absoluta sobre la reducción de la dosis cuando se administra melfalán a pacientes con insuficiencia renal, pero puede ser prudente utilizar una dosis reducida inicialmente hasta que se establezca la tolerancia. Cuando se administra melfalán a dosis intravenosas convencional (8-40 mg/m² de área superficie corporal), se recomienda disminuir la dosis inicial en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo a la respuesta hematológica.

Para dosis intravenosas altas de melfalán (100 a 200 mg/m² de área superficie corporal), la necesidad de la reducción de la dosis depende del grado de insuficiencia renal, si las células madres hematopoyéticas son re-infundidas, y de la necesidad terapéutica. Como guía, para el tratamiento con dosis altas de melfalán sin rescate hematopoyético con células madre en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml / min) una reducción del 50% de la dosis es lo habitual.

No se recomiendan dosis altas de melfalán sin rescate de células madre hematopoyéticas en pacientes con insuficiencia renal más grave.

Dosis altas de melfalán junto con el rescate hematopoyético con células madres se ha utilizado con éxito incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal en fase terminal. Debe consultar la bibliografía para más detalle.

Consultar también el párrafo sobre Propilenglicol en la sección 4.4.

Pacientes con función hepática alterada.

Consultar el párrafo sobre Propilenglicol en la sección 4.4.

Forma de administración

Inyección/perfusión

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y, si procede, la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tras la reconstitución, el aspecto del medicamento debe ser el de una solución transparente, ver sección 6.6.

La solución inyectable de melfalán puede causar daño tisular local en caso de extravasación y, en consecuencia, no debe administrarse mediante inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que la solución inyectable de melfalán se administre inyectándola lentamente en una infusión intravenosa de ejecución rápida a través de un puerto de inyección con hisopo o mediante una vía venosa central.

Si se administran dosis altas de melfalán inyectable con o sin trasplante (trasplante autólogo de médula ósea, células madre alogénicas o hematopoyéticas), se recomienda la administración a través de una vía venosa central, ya que puede producirse extravasación y daño tisular local posterior si se utiliza la administración periférica (ver sección 4.4).

En caso de perfusión regional arterial, se debe consultar la bibliografía para encontrar una detallada metodología.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Melfalán es un agente citostático que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes.

Melfalán se deberá administrar bajo la dirección de un servicio especialista de oncología con el equipo para la monitorización regular de la bioquímica clínica y de los efectos hematológicos durante y después de su administración. Teniendo en cuenta los riesgos y el nivel de cuidados requerido, la administración de dosis altas de Melfalán debe realizarse en centros especializados, con instalaciones adecuadas y por médicos expertos.

Al igual que con todas las dosis altas de quimioterapia, se deben tomar medidas para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

Es necesario proteger los ojos, la piel y las membranas mucosas de los pacientes contra el contacto con la solución inyectable/para perfusión de melfalán o la solución reconstituida.

Dado que el melfalán es mielosupresor, los recuentos sanguíneos frecuentes son esenciales durante el tratamiento y la dosis debe retrasarse o ajustarse si es necesario.

Melfalán puede causar daño tisular local, en caso de que se produzca extravasación y, en consecuencia, no debe administrarse mediante inyección directa en una vena periférica.

En pacientes que reciben altas dosis de melfalán, debe considerarse la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos y la administración de productos sanguíneos si es necesario.

Se debe asegurar un estado funcional y orgánico adecuado antes de utilizar altas dosis de melfalán.

Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia debido al aumento de la toxicidad de la médula ósea.

Como ocurre con toda quimioterapia citotóxica, se deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas al recibir melfalán, hasta tres meses para pacientes masculinos y 6 meses para pacientes femeninas después de finalizar el tratamiento. Para el cáncer de ovario se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales.

Monitorización

La principal reacción adversa es la depresión de la médula ósea, con leucopenia y trombocitopenia. El momento de máxima depresión es variable, y se debe prestar especial atención a la monitorización del recuento sanguíneo, tanto durante como después del tratamiento para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y aplasia irreversible en médula ósea. Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de la dosis en pacientes que reciben altas dosis intravenosas de melfalán en asociación con un autotrasplante de médula ósea. El tratamiento previo con ciclofosfamida parece reducir la gravedad del daño gastrointestinal inducido por dosis altas de melfalán y se debe consultar la literatura para obtener más detalles.

Mutagenicidad

Melfalán es mutagénico en animales y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco. También se ha demostrado que melfalán es cancerígeno en animales (sección 5.3), y se debe tener en cuenta la posibilidad de un efecto similar al diseñar el tratamiento a largo plazo del paciente. La supresión de la función ovárica con la consiguiente amenorrea ocurre en un número significativo de pacientes premenopáusicas. Hay evidencia de algunos estudios en animales de que el melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. Por lo tanto, es posible que melfalán cause esterilidad temporal o permanente en pacientes masculinos..

Carcinogenicidad

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD)

Melfalán, al igual que otros agentes alquilantes, es leucemógeno en el hombre, especialmente en pacientes de edad avanzada tras tratamiento combinado a largo plazo y radioterapia.

Ha habido notificaciones de la aparición de leucemia aguda después del tratamiento con melfalán de enfermedades tales como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutinina fría y cáncer de ovario.

La comparación de los pacientes con cáncer ovárico que habían recibido agentes alquilantes con aquellos que no, mostró que el uso de agentes alquilantes, incluido melfalán, aumentaba significativamente la incidencia de leucemia aguda.

El riesgo leucemogénico debe considerarse frente al posible beneficio terapéutico cuando se considere el uso del melfalán especialmente en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha demostrado que estas combinaciones pueden incrementar el riesgo leucemógeno. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, los médicos deben examinar al paciente en todo momento mediante las mediciones habituales para garantizar la detección precoz del cáncer e iniciar el tratamiento si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes está asociado con el desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP). En particular, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, la talidomida y la prednisona se asocian con un mayor riesgo de SNMP sólido en pacientes de edad avanzada recientemente diagnosticados con mieloma múltiple.

Las características del paciente (por ejemplo, edad, origen étnico), indicaciones primarias y modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como factores de riesgo ambientales (por ejemplo, el consumo de tabaco) se deben evaluar antes de la administración de melfalán. Se debe valorar el riesgo con el beneficio terapéutico potencial al considerar el uso de melfalán.

Anticoncepción

Debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes en tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona, no se recomiendan el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método anticonceptivo fiable (p.ej., píldora de progesterona sola con efecto inhibidor de la ovulación como desogestrel, método de barrera, etc). El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante 4-6 semanas después de interrumpir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la dosis inicial del preparado intravenoso debe reducirse en un 50%, que se determinará posteriormente según la respuesta hematológica. Estos pacientes deben ser observados estrechamente para detectar supresión de la médula a ósea inducida por la uremia. Se ha observado un aumento temporal significativo de la urea en sangre en las primeras etapas del tratamiento en pacientes con mieloma con daño renal (ver secciones 4.2 y 4.8).

5% Etanol (alcohol)

Este medicamento contiene 5 % de etanol (alcohol) es decir, 0,4 g por vial. en volumen final, que se corresponde con una cantidad de 424, 3 mg por vial, lo que equivale a 4,79 ml de cerveza o 1,99 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.7).

Propilenglicol

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. En caso de hipersensibilidad a esta sustancia la administración está contraindicada.

Sodio

Este medicamento contiene 53,5 mg de sodio por vial, equivalente al 23 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con microorganismos vivos

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos (ver sección 4.4).

Ácido nalidíxico

La administración de ácido nalidíxico junto con melfalán en altas dosis por vía intravenosa ha producido muertes en niños a causa de enterocolitis hemorrágica. Debe evitarse el tratamiento combinado de melfalán con ácido nalidíxico.

Busulfano

En la población pediátrica, se ha notificado que para el régimen busulfano-melfalán, la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfano puede influir en el desarrollo de toxicidad.

Ciclosporina

Se ha descrito la aparición de función renal alterada en pacientes con trasplante de médula ósea tratados previamente con melfalán por vía intravenosa y que recibieron posteriormente ciclosporina para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped.

Etanol: consulte el párrafo sobre Propilenglicol en la sección 4.4 anterior.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción para hombres y mujeres en edad fértil

Como ocurre con todos los tratamientos citotóxicos, los pacientes masculinos y femeninos que usan melfalán deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y fiables hasta tres meses para los pacientes masculinos y 6 meses para las mujeres después de finalizar el tratamiento. Se debe evitar el uso de anticonceptivos hormonales en el cáncer de ovario.

Embarazo

No existen datos o estos son limitados sobre el uso de melfalán en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los seres humanos, pero debido a sus propiedades mutagénicas y a su similitud estructural con compuestos teratogénicos conocidos, es posible que melfalán pueda causar defectos congénitos en los hijos de pacientes tratados con el fármaco.

No debe usarse melfalán durante el embarazo y especialmente durante el primer trimestre, a no ser que el médico lo considere absolutamente esencial. En cada caso particular, el peligro potencial para el feto debe ser considerado frente al beneficio esperado para la madre.

Lactancia

Se desconoce si melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a sus propiedades mutagénicas, melfalán está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

Algunos estudios animales han puesto de manifiesto que melfalán puede tener un efecto adverso en la espermatogénesis (ver sección 5.3). Por ello, es posible que melfalán pueda causar a los pacientes masculinos esterilidad temporal o permanente.

Se recomienda que los varones que estén en tratamiento con melfalán no tengan hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después y que pidan asesoramiento sobre la preservación de esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como resultado del tratamiento con melfalán.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos sobre el efecto del tratamiento con melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Según el perfil farmacológico no se prevé tal efecto. Al asesorar a pacientes tratados por enfermedad maligna se recomienda considerar su estado de salud general.

4.8. Reacciones adversas

Para este medicamento no existe documentación clínica actualizada que pueda ser utilizada para determinar la frecuencia de efectos adversos. Los efectos adversos pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y de si se ha administrado en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Frecuencia	Efectos adversos
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida	Leucemia mielogena aguda secundaria y síndromes mielodisplásicos (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea derivando en leucopenia, trombocitopenia, neutropenia ¹ y anemia.
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad ² (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes fatales).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	A dosis altas ³ : náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis.
	Raras	Estomatitis a dosis normales.

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia; enfermedad venooclusiva tras tratamiento a altas dosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas.
	Frecuentes	Alopecia a dosis convencional.
	Rara	Erupciones maculopapulares y prurito (ver trastornos del sistema inmunológico).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ³	Muy frecuentes	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.
	Frecuentes	Síndrome compartimental.
	Frecuencia no conocida	Necrosis muscular, rabdomiolisis.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea en sangre ⁴
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Frecuencia no conocida	Azoospermia and amenorrea.
Trastornos vasculares ⁵	Frecuencia no conocida	Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Subjetivas y transitorias: sensación de calor y/o parestesia en el sitio de aplicación, pirexia
	Frecuentes	Inflamación de las mucosas (mucositis)

1. Se ha observado un aumento de la tasa de toxicidades hematológicas, particularmente, neutropenia y trombocitopenia, en pacientes de edad avanzada recientemente diagnosticados de mieloma múltiple y tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona (ver sección 4.4)
2. Se han notificado reacciones alérgicas al melfalán tales como urticaria, edema, erupciones de la piel y shock anafiláctico de forma poco frecuente tras la dosis inicial o subsecuente, particularmente después de la administración intravenosa. También se ha notificado parada cardiaca en raras ocasiones asociada a dichos eventos.
3. Sólo con la infusión de melfalán después de la administración de la perfusión regional en la extremidad.
4. Se ha visto un aumento temporal significativo de urea en sangre de forma frecuente en estadios tempranos de la terapia con melfalán en pacientes con mieloma y daño renal.
5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas al uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, a melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

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

Tratamiento

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA03

Mecanismo de Acción

Melfalán es un agente alquilante bifuncional con propiedades inmunosupresoras. La formación de intermedios carbonio a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetil permite la alquilación a través de un enlace covalente con el nitrógeno en posición 7 de guanina en el ADN, el enlace cruzado entre dos cadenas de ADN y la inhibición de la replicación celular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de melfalán oral es muy variable con respecto al tiempo de aparición del fármaco en plasma y el pico de concentración plasmática.

En estudios de biodisponibilidad absoluta de melfalán la biodisponibilidad absoluta media fue de 56 a 85%. La administración intravenosa puede utilizarse para evitar la variabilidad en la absorción asociada con tratamiento mielosupresor.

Distribución

Melfalán se une moderadamente a proteínas plasmáticas, entre un 69-78%. Hay evidencia de que la unión a proteínas plasmáticas es lineal en las concentraciones plasmáticas alcanzadas normalmente con un tratamiento 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 unión, representando un 55%-60% de la unión y un 20% se une a $\alpha 1$ glicoproteína. Además, los estudios de unión de melfalán han revelado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con proteínas plasmáticas.

Tras la administración de una perfusión de 2 min de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso corporal) a 10 pacientes con cáncer de ovario o mieloma múltiple, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y en el compartimento central fueron de 29,1 + 13,6 litros y 12,2 + 6,5 litros, respectivamente.

En 28 pacientes aquejados de varios tumores tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal mediante una perfusión de 2 a 20 min de duración. Los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y compartimento central fueron, respectivamente, de 40,2 + 18,3 litros y de 18,2 + 11,7 litros.

Tras la perfusión hipertérmica (39°C) en la extremidad inferior con 1,75 mg/kg de peso corporal, se registraron volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y compartimento central de 2,87 + 0,8 litros y de 1,01 + 0,28 litros, respectivamente, en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado

Melfalán atraviesa la barrera hematoencefálica de forma limitada. Varios investigadores han tomado muestras de líquido cerebroespinal y no han encontrado fármaco medible. En un estudio de dosis única en niños se observaron concentraciones bajas (alrededor de un 10% respecto de las concentraciones en plasma).

Biotransformación

Los datos de metabolismo *in vivo* e *in vitro* sugieren una degradación espontánea más que un metabolismo enzimático, como el mayor determinante de la vida media en el hombre

Eliminación

En 13 pacientes tratados con una dosis oral de melfalán de 0,6 mg/kg de peso corporal, la semivida de eliminación terminal plasmática media fue de 90 ± 57 min con un 11 % del fármaco recuperado en la orina después de 24 horas.

En 8 pacientes tratados con una única dosis en bolus de 0,5 a 0,6 mg/kg de peso corporal, se registraron unas semividas iniciales y terminales de 7,7 + 3,3 min y 108 + 20,8 min, respectivamente.

Tras la administración de una perfusión de 2 min de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso corporal) a 10 pacientes con cáncer de ovario o mieloma múltiple, las semividas inicial y terminal fueron, respectivamente, de 8,1 + 6,6 min y de 76,9 + 40,7 min. Registrándose un aclaramiento medio de 342,7 + 96,8 ml/min.

En 15 niños y 11 adultos tratados con altas dosis de melfalán por vía intravenosa (140 mg/m² de área de superficie corporal), con diuresis forzada, las semividas inicial y terminal fueron de 6,5 + 3,6 min y de 41,4 + 16,5 min, respectivamente. Se registraron semividas medias inicial y terminal de 8,8 + 6,6 min y de 73,1 + 45,9 min en 28 pacientes aquejados de varios tumores tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal mediante una perfusión de 2 a 20 min de duración. Siendo el aclaramiento medio de 581,5 + 182,9 ml/min.

Tras la perfusión hipertérmica (39°C) en extremidad inferior con 1,75 mg/kg de peso corporal, las semividas inicial y terminal fueron de 3,6 + 1,5 min, y de 46,5 + 17,2 min, respectivamente, en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado. Registrándose un aclaramiento medio de 55,0 + 9,4 ml/min.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede verse disminuido en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se ha demostrado correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o con la semivida de eliminación terminal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Melfalán es mutagénico en animales.

Toxicidad reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas usando una única inyección intraperitoneal de melfalán a una dosis de 0,48 veces la Dosis Máxima Recomendada en humanos (DMRH) revelaron efectos embrioletales y teratogénicos. Las anomalías congénitas incluyen las del cerebro (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele), ojos (anoftalmía y microphthalmos), reducción de la mandíbula y la cola, y hepatocele. Se produjeron altas pérdidas fetales y anomalías fetales después de la exposición a una dosis mínima de 0,48 veces la DMRH y 0,81 veces la DMRH en los días 6 y 9 respectivamente. La dosis única de 2,42 veces la DMRH en los días 12 a 14 dio como resultado embrioletalidad (30%) pero no anomalías fetales (ver sección 4.6).

Estudios de fertilidad

En ratones, la administración de melfalán a niveles de exposición clínicamente relevantes, mostró efectos reproductivos atribuibles a la citotoxicidad sobre estadios específicos de células germinales masculinas e indujo mutaciones letales dominantes y translocaciones hereditarias en células germinales post-meióticas, particularmente en espermátidas en estadios medios a tardíos. Las hembras recibieron melfalán a niveles de exposición clínicamente relevantes y luego se alojaron con un macho no tratado durante la mayor parte de su vida reproductiva. Se produjo una pronunciada reducción en el tamaño de la camada en el primer intervalo post-tratamiento, seguido de una recuperación casi completa. Por tanto, ocurrió un declive gradual del tamaño de la camada. Esto sucedió de manera simultánea a la reducción en la proporción de hembras reproductivas; un hallazgo asociado a una reducción inducida del número de folículos pequeños (ver sección 4.6).

Genotoxicidad

Melfalán ha sido probado en cuanto a su genotoxicidad en varios ensayos a corto plazo, tanto in vitro como in vivo.

En ratones, la administración intraperitoneal de melfalán a dosis de 0,10-3,25 veces la DMRH aumentó la frecuencia de mutaciones letales dominantes, aberraciones cromosómicas, intercambio cromático de hermanas, rupturas de cadenas de ADN y micronúcleos.

Las mutaciones observadas se originaron principalmente a partir de grandes deleciones en las células pospermatogoniales, mientras que otros tipos de mecanismos mutagénicos predominaron en las células espermátogónicas.

Estos datos in vivo están respaldados por estudios in vitro que muestran que el tratamiento del cultivo celular con melalona a concentraciones que varían de 0, a 25 μM) también indujo daño en el ADN.

Además, indujo aneuploidía y mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en *Drosophila* y mutaciones en bacterias. Fue positivo con todas las cepas en la prueba de Ames a concentraciones de 200 μg laca y superiores. La actividad mutagénica del melfalán aumentó 3 veces en presencia de preparaciones de metabolismo de S9 hepáticas, lo que es inesperado ya que no se considera que melfalán necesite activación hepática para producir un efecto citotóxico.

Carcinogenicidad

Melfalán es un agente alquilante de acción directa que es carcinogénico a través de un mecanismo genotóxico, que está respaldado por estudios en animales.

Se informó el desarrollo de tumores neoplásicos en ratas tras la administración intraperitoneal de melfalán a dosis de 0,15-1,61 veces la DMRH; en ratones, el potencial carcinogénico se observó a dosis de 0,02-1,39 veces la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Povidona

Ácido clorhídrico diluido (para ajustar el pH)

Disolvente

Citrato de sodio dihidrato

Propilenglicol

Etanol

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Melfalán no es compatible con soluciones de infusión que contenga dextrosa y se recomienda utilizar únicamente infusión intravenosa de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

6.3. Periodo de validez

Polvo y disolvente sin abrir: 3 años

Solución reconstituida: Una vez reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. La solución no utilizada debe desecharse. Melfalán tiene una estabilidad limitada y su descomposición aumenta rápidamente a medida que aumenta la temperatura.

Solución reconstituida y diluida para perfusión: el tiempo máximo desde el inicio de la reconstitución hasta el final de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento tras la reconstitución y diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo: vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de goma de bromobutilo recubierto con omniflex 3G y precinto de aluminio flip-off con tapa de polipropileno de color naranja y acabado en mate. Cada envase contiene un 1 vial con 50 mg de melfalán.

Disolvente: vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de goma de bromobutilo recubierto con omniflex 3G y precinto de aluminio flip-off con tapa de polipropileno de color naranja y acabado en mate. Cada envase contiene un 1 vial de 10 ml.

Cada envase contiene: 1 vial con polvo y 1 vial con disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos para manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos:

- El personal deberá ser instruido en las técnicas de reconstitución del medicamento.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal deberá llevar la ropa de protección adecuado: máscaras, gafas protectoras y guantes protección de ojos cuando realice la reconstitución del medicamento
- Todo el material utilizado para la administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en contenedores de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura. Los residuos líquidos puede ser eliminado con abundante agua.

En caso de contacto accidental con los ojos, debe realizarse inmediatamente una irrigación con cloruro sódico y procurar atención médica lo antes posible. Si no se dispone de cloruro sódico, deben utilizarse grandes cantidades de agua del grifo. En caso de contacto con la piel, ésta debe lavarse inmediatamente con jabón y grandes cantidades de agua fría y consultar inmediatamente con un médico. La solución derramada debe limpiarse inmediatamente con una toalla de papel húmeda, la cual debe eliminarse de forma segura. Las superficies contaminadas deben lavarse con abundante agua.

Reconstitución

Melfalán debe prepararse a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), reconstituyendo el polvo con el disolvente proporcionado.

Es importante que el polvo y disolvente estén a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) antes de comenzar la reconstitución.

Añadir rápidamente, de una sola vez, los 10 ml de disolvente al vial que contiene el polvo usando una aguja y jeringa estériles. Se recomienda usar una aguja del calibre 21 o de mayor calibre para perforar el tapón del vial durante la reconstitución. Para una penetración suave y efectiva, la aguja debe insertarse de forma perpendicular al tapón, no demasiado rápido ni brusco, sin torcerla. Inmediatamente agitar vigorosamente (durante aproximadamente 5 minutos) hasta obtener solución trasparente, sin partículas visibles. Para una disolución adecuada es importante la rápida adición del diluyente seguida inmediatamente de una vigorosa agitación.

Al agitar la formulación se forman una cantidad significativa de burbujas de aire muy pequeñas. Estas burbujas pueden permanecer durante un tiempo de 2 o 3 minutos ya que la solución resultante es bastante viscosa. Esto puede dificultar la evaluación de la claridad de la solución.

Cada vial debe ser reconstituido individualmente de esta manera. La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg / ml de melfalán anhidro. El incumplimiento de los pasos de preparación mencionados anteriormente puede dar como resultado una disolución incompleta del melfalán.

La solución de melfalán presenta una estabilidad reducida y debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

La solución reconstituida no debe ser refrigerada, ya que esto causaría precipitación.

Mezcla

Tome 10 ml de la solución reconstituida anteriormente con una concentración de 5 mg/ml de melfalán anhidro en una bolsa de perfusión que contenga 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Mezcle bien esta solución diluida para obtener una concentración nominal de 0,45 mg/ml de melfalán anhidro.

Cuando se diluye aún más en una solución para perfusión, Melfalán tiene una estabilidad reducida y la tasa de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura. **Si Melfalán se perfunde a una temperatura ambiente de aproximadamente 25 °C, el tiempo máximo desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debe exceder 1,5 horas.**

Melfalán no es compatible con soluciones para perfusión que contengan dextrosa y se recomienda utilizar únicamente solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Si aparece alguna turbiedad visible o cristalización en las soluciones reconstituidas o diluidas para perfusión, esta solución debe desecharse.

Eliminación

Pasados 1,5 horas, la solución que no se utilice debe desecharse siguiendo los procedimientos de manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Praga 10 – Dolní Měcholupy,
102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82087

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024