

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alkeran 2 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de melfalán.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, con el grabado 'GXEH3' en un lado y 'A' en el otro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos de melfalán están indicados en el tratamiento de:

- Mieloma múltiple;
- Adenocarcinoma ovárico avanzado.

Los comprimidos de melfalán también se pueden utilizar en el tratamiento de:

- Carcinoma de mama: melfalán, solo o en combinación con otros fármacos, tiene un efecto terapéutico significativo en una proporción de los pacientes que padecen carcinoma de mama avanzado.

Alkeran puede usarse en el manejo de la policitemia rubra vera.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### General

Alkeran es un medicamento citotóxico incluido en la clase general de agentes alquilantes. Debe ser prescrito solamente por médicos experimentados en el tratamiento de neoplasias malignas con dichos agentes.

Como melfalán es mielosupresor, son esenciales recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento y la dosis debe retrasarse o ajustarse en caso necesario (ver sección 4.4).

##### Eventos tromboembólicos

Melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Se deberá administrar trombopprofilaxis, como mínimo, durante 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 debe 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

### *Mieloma múltiple*

Un régimen típico de dosificación oral es de 0,15 mg/kg de peso/día en dosis divididas durante 4 días repetido a intervalos de seis semanas. Sin embargo, se han utilizado numerosos esquemas de tratamiento distintos y se deberá consultar la literatura para más detalles.

La administración oral de Alkeran y prednisona puede ser más efectiva que Alkeran solo. La combinación se administra habitualmente de forma intermitente.

La prolongación del tratamiento por encima de un año en pacientes respondedores no parece mejorar el resultado.

### *Adenocarcinoma ovárico avanzado*

Un régimen típico es 0,2 mg/kg peso/día administrado vía oral en dosis divididas durante 5 días. Esto se repite cada 4 a 8 semanas o tan pronto como la médula ósea se haya recuperado.

### *Carcinoma de mama*

Alkeran se ha administrado vía oral a dosis de 0,15 mg/kg de peso o 6 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal/día durante 5 días y repetido cada 6 semanas. La dosis se redujo en caso de observarse toxicidad de la médula ósea.

### *Policitemia rubra vera*

Para la inducción de remisión se han usado dosis de 6 a 10 mg diarios durante 5 a 7 días, tras los cuales se administraban de 2 a 4 mg diarios hasta que se alcanzaba el control satisfactorio de la enfermedad. Se ha empleado una dosis de 2 a 6 mg una vez a la semana como terapia de mantenimiento. Cabe la posibilidad de mielosupresión grave si Alkeran se administra de manera continuada, es esencial que se realicen frecuentes recuentos sanguíneos durante la terapia, con ajuste de dosis o interrupción del tratamiento, como sea apropiado, para mantener un cuidadoso control hematológico.

### *Población pediátrica*

Alkeran se indica raramente en población pediátrica y no se pueden proporcionar guías de dosis absolutas.

### *Población de edad avanzada*

Aunque Alkeran se usa frecuentemente a dosis convencionales en personas de edad avanzada, no hay información específica disponible en relación con la pauta de administración en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, se deberá tener precaución cuando haya insuficiencia renal.

### *Insuficiencia renal*

El aclaramiento de Alkeran, aunque variable, puede disminuir en la insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Los datos farmacocinéticos disponibles actualmente no justifican una recomendación absoluta sobre la reducción de dosis cuando se administra Alkeran en pacientes con insuficiencia renal, pero podría ser adecuado usar una dosis reducida inicialmente hasta que se establezca la tolerancia.

### Forma de administración

Administración oral en adultos: La absorción de Alkeran después de la administración oral es variable. Puede ser necesario aumentar la dosis con precaución hasta que se observe mielosupresión para asegurar que se alcanzan los niveles potencialmente terapéuticos.

### **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 CITOTÓXICO ACTIVO QUE DEBE USARSE BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE DICHOS AGENTES.**

La inmunización usando vacunas de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en individuos inmunodeprimidos. Por tanto, no está recomendada la inmunización con vacunas de organismos vivos.

#### Control

La depresión de la médula ósea, con leucopenia y trombocitopenia, es el efecto adverso principal. El tiempo de depresión máximo es variable, y se debe prestar especial atención al control del recuento sanguíneo para evitar la mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea.

El recuento sanguíneo puede continuar disminuyendo después de que se haya interrumpido el tratamiento, por lo que al primer signo de una disminución anormalmente grande del recuento de leucocitos o plaquetas, deberá interrumpirse el tratamiento temporalmente.

Melfalán deberá usarse con precaución en pacientes que hayan recibido recientemente radioterapia o quimioterapia a la vista del aumento de toxicidad de la médula ósea.

#### Eventos tromboembólicos venosos

Los pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona, tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar (ver sección 4.8). El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombotico adicionales (por ejemplo, fumar, hipertensión, hiperlipidemia y antecedentes de trombosis). Estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente y se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables. Las recomendaciones para el tratamiento tromboprofiláctico y para la terapia y dosis de anticoagulación se proporcionan en la sección 4.2.

Se aconseja a los pacientes y médicos que estén alerta con respecto a signos y síntomas de tromboembolismo. Deberá recomendarse a los pacientes que busquen atención médica en caso de desarrollar síntomas tales como dificultades respiratorias, dolor torácico, hinchazón de brazos o piernas. Si un paciente experimenta cualquier evento tromboembólico, debe discontinuar inmediatamente el tratamiento e iniciar la terapia estándar de anticoagulación. Una vez el paciente ha sido estabilizado con el tratamiento anticoagulante, y se ha tratado cualquier complicación del evento tromboembólico, se puede reiniciar el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de la evaluación beneficio/riesgo. El paciente deberá continuar con la terapia anticoagulante a lo largo de todo el tratamiento.

#### Neutropenia y trombocitopenia

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 en

tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén alerta con respecto a la aparición de signos y síntomas de sangrado, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes que reciben los regímenes de combinación de fármacos descritos (ver sección 4.8).

### Mutagenicidad

Se ha demostrado que melfalán es mutagénico y carcinogénico en animales y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes en tratamiento con el fármaco. También se ha demostrado que melfalán es cancerígeno en animales (sección 5.3), y se deberá tener en cuenta la posibilidad de un efecto similar al diseñar el tratamiento a largo plazo del paciente.

### Carcinogenicidad (Segundos tumores malignos primarios)

#### *Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD)*

Se ha notificado que melfalán, al igual que otros agentes alquilantes, es leucemógeno en el hombre, especialmente en pacientes de edad avanzada después de una terapia combinada de larga duración y de 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 ha habido un aumento significativo en pacientes con 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.

Antes de comenzar el tratamiento, debe considerarse el riesgo leucemógeno (LMA y SMD) frente al posible beneficio terapéutico, especialmente si se considera el uso de melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha demostrado que estas combinaciones pueden incrementar el riesgo leucemógeno. Por tanto, los médicos deben examinar al paciente en todo momento del tratamiento, mediante mediciones habituales para asegurar que se detecta el cáncer de forma temprana y poder iniciar el tratamiento si fuera necesario.

#### *Tumores sólidos*

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de segundo cáncer primario (SCP). En particular, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, con talidomida y prednisona se ha asociado con un aumento del riesgo de SCP sólidos en pacientes de edad avanzada recientemente diagnosticados con mieloma múltiple.

Se deberán evaluar tanto las características del paciente (por ejemplo, edad, raza), la indicación primaria y las modalidades de tratamiento (por ejemplo radioterapia o trasplante), así como los factores de riesgo ambientales (por ejemplo tabaquismo) antes de la administración 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 recomienda el uso simultáneo de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está actualmente usando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método fiable y efectivo de anticoncepción. El riesgo de tromboembolismo venoso continúa durante 4–6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Se recomienda que las mujeres utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.6).

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos fiables y efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.6).

#### Fertilidad

Los hombres deben pedir asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como resultado del tratamiento con melfalán (ver sección 4.6).

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán se puede reducir en pacientes con insuficiencia renal que pueden también tener supresión de la médula ósea inducida por la uremia. Por tanto, puede ser necesaria la reducción de la dosis (ver sección 4.2), y estos pacientes deberán ser controlados atentamente.

Se ha observado una elevación significativa temporal de la urea en sangre en fases tempranas de tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma y daño renal.

El uso de dosis altas de melfalán puede producir lesiones renales agudas en los pacientes, especialmente en aquellos con insuficiencia renal subyacente y posibles factores de riesgo de deterioro de la función renal (p. ej., el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, amiloidosis, etc.).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Vacunas con microorganismos vivos

No se recomienda la vacunación con vacunas de organismos vivos en individuos inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

#### Ácido nalidíxico

El ácido nalidíxico junto con melfalán intravenoso a dosis altas ha causado muertes en la población pediátrica debido a enterocolitis hemorrágica.

#### 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 alteración de la función renal en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea que habían recibido pre-acondicionamiento con dosis altas de melfalán y que posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad del injerto contra huésped.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos fiables y efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos fiables y efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

La decisión final sobre el periodo adicional de anticoncepción la debe tomar el médico y/o el paciente (ver sección 4.4).

#### Embarazo

No existen datos del uso de melfalán en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). 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 Alkeran 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.

Como con toda la quimioterapia citotóxica, se deberán tomar precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja esté recibiendo Alkeran.

#### Lactancia

Las madres que estén recibiendo Alkeran no deberán alimentar a sus hijos mediante lactancia materna (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

Alkeran causa supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, resultando en amenorrea en un número significativo de pacientes.

Existe evidencia de algunos estudios en animales de que Alkeran puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis (ver sección 5.3). Por tanto, es posible que melfalán cause esterilidad temporal o permanente en los pacientes varones.

Se recomienda que los varones que estén en tratamiento con melfalán pidan asesoramiento sobre la preservación de esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como resultado del tratamiento con melfalán (ver sección 4.4).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No han sido estudiados los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en pacientes que están tomando este medicamento.

### **4.8. Reacciones adversas**

Para este medicamento, no hay documentación clínica actual que pueda usarse como soporte para determinar la frecuencia de efectos adversos. La incidencia de efectos adversos puede variar según la indicación, dosis recibida y también de si se da en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: 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).

<b>Sistema orgánico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos adversos</b>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea que lleva a leucopenia, trombocitopenia, neutropenia <sup>1</sup> y anemia
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad <sup>2</sup> (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar

y mediastínicos		(incluyendo informes fatales)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas <sup>3</sup> , vómitos <sup>3</sup> y diarrea; estomatitis a dosis elevadas.
	Raras	Estomatitis a dosis convencionales.
Trastornos hepato biliares	Raras	Trastornos del hígado que van desde pruebas anormales de la función hepática a manifestaciones clínicas tales como hepatitis e ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas.
	Frecuentes	Alopecia a dosis convencional
	Raras	Erupción maculopapular y prurito (ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea en sangre <sup>4</sup>
	No conocida	Lesión renal aguda
Trastornos vasculares <sup>5</sup>	No conocida	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia, amenorrea.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia

1. Se ha observado un aumento de la tasa de toxicidad hematológica, 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 a melfalán tales como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico con poca frecuencia después de la administración inicial o subsecuente, particularmente después de la administración intravenosa. También se ha notificado en raras ocasiones parada cardíaca asociada a dichos acontecimientos.
3. Se han notificado efectos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos en hasta un 30% de los pacientes que recibieron dosis convencionales orales de melfalán.
4. Se ha visto frecuentemente un aumento temporal significativo de la urea en sangre en las primeras fases de terapia con melfalán en pacientes con mieloma y con 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, melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia 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 signos tempranos más probables de sobredosis oral aguda son efectos gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. El efecto tóxico principal es la supresión de la médula ósea, que lleva al desarrollo de leucopenia, trombocitopenia y anemia.

### Tratamiento

Se deberán instaurar medidas de apoyo generales, junto con transfusiones apropiadas de sangre y plaquetas, si fueran necesarias, considerando la posibilidad de hospitalización, protección antibiótica y el uso de factores de crecimiento hematológicos.

No hay antídoto específico. El cuadro sanguíneo debe ser controlado estrechamente durante al menos cuatro semanas tras la sobredosis, hasta que haya evidencia de recuperación.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

### Mecanismo de acción

Melfalán es un agente antineoplásico alquilante bifuncional con propiedades inmunosupresoras. La formación de intermediarios del carbono a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetilo permite la alquilación a través de enlaces covalentes con el nitrógeno-7 de la guanina en el ADN, el entrecruzamiento de dos cadenas de ADN y por tanto, prevenir la replicación celular

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La absorción de melfalán oral es altamente variable con respecto tanto al tiempo de primera aparición del fármaco en plasma como de la concentración plasmática máxima.

En estudios de biodisponibilidad absoluta del melfalán, la biodisponibilidad absoluta media fue del 56 al 85%.

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

En un estudio con 18 pacientes a los que se administró melfalán oral a una dosis de 0,2 a 0,25 mg/kg de peso, se alcanzó la concentración plasmática máxima (rango de 87 a 350 nanogramos/ml) en 0,5 a 2,0 h.

La administración de comprimidos de melfalán inmediatamente después de comer retrasó el tiempo para alcanzar la concentración plasmática pico máxima y redujo el área bajo la curva de concentración plasmáticas-tiempo entre un 39 a 54%.



## Distribución

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

## Metabolismo o Biotransformación

## Eliminación

En 13 pacientes a los que se les dio melfalán oral en dosis de 0,6 mg/kg de peso, la semivida de eliminación plasmática terminal media fue de  $90 \pm 57$  minutos, recuperándose un 11% del fármaco en la orina durante 24 h.

En 18 pacientes a los que se administró melfalán oral a dosis de 0,2 a 0,25 mg/kg de peso, la semivida de eliminación media fue de  $1,12 \pm 0,15$  h.

## Poblaciones especiales de pacientes

### *Insuficiencia renal*

El aclaramiento de melfalán puede disminuir en 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

El melfalán es mutagénico en animales.

### Toxicidad reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas tratadas con dosis orales de 0,81-2,42 veces la Dosis Máxima Recomendada en humanos (DMRH) revelaron efectos embrietales y teratogénicos. Las anomalías congénitas incluyen las del cerebro (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele), ojos (anoftalmía y microftalmia), reducción de la mandíbula y la cola y hepatocele (ver sección 4.6).

### Estudios de fertilidad

En ratones, la administración intraperitoneal de melfalán a dosis clínicamente relevantes, mostró efectos reproductivos atribuibles a la citotoxicidad sobre fases específicas de las células germinales masculinas e indujo mutaciones letales dominantes y translocaciones hereditarias en células germinales post-meióticas, particularmente en espermátidas en fases medias a tardías.

Las hembras recibieron melfalán a niveles de exposición clínicamente relevantes y se confinaron 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 oral de melfalán a una dosis de 0,81 veces la DMRH aumentó las frecuencias de las mutaciones letales dominantes, las aberraciones cromosómicas, el intercambio cromático de las hermanas, los micronúcleos y las roturas de cadenas de ADN. 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 espermatogónicas.

Estos datos *in vivo* están respaldados por estudios *in vitro* que muestran que el tratamiento del cultivo celular con melfalán (a concentraciones que varían de 0,1 a 25  $\mu\text{M}$ ) 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  $\mu\text{g}$  / placa 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 carcinogénico a través de un mecanismo genotóxico, que está suficientemente respaldado por estudios en animales.

El desarrollo de tumores neoplásicos en ratones se notificó después de la administración oral de melfalán a dosis de 0,10-1,63 veces la DMRH; en monos, el potencial carcinogénico se observó a una dosis de 0,16 veces la DMRH.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Película del comprimido

Hipromelosa  
Dióxido de titanio  
Macrogol

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Alkeran comprimidos recubiertos con película se presenta en frascos de vidrio ámbar con 25 o 50 comprimidos con cierre a prueba de niños.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El manejo de las formulaciones de Alkeran deberá seguir las guías para el manejo de fármacos citotóxicos de acuerdo a las recomendaciones locales actuales.

El personal embarazado no debe manejar citotóxicos. Se deberá llevar una indumentaria protectora que incluya guantes.

No se deben dividir los comprimidos de Alkeran.

Si la cubierta externa del comprimido está intacta, no hay ningún riesgo en el manejo de Alkeran.

### Eliminación

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 para agentes citotóxicos.

Se deberá tener un cuidado adecuado en la eliminación de material de desecho, incluyendo recipientes y cualquier otro material contaminado.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublín 24  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

83765

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

Marzo 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)