FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alkeran 50 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alkeran se suministra en envases unitarios que contienen un vial de polvo con 50 mg de melfalán anhidro, estéril y un vial de disolvente con 10 ml de disolvente.

Después de la reconstitución del polvo con 10 ml de disolvente, la solución resultante contiene 5 mg de melfalán anhidro por mililitro.

Excipientes con efecto conocido
Después de la reconstitución, cada vial contiene 2 mmol (53,24 mg) de sodio, 0,52 ml (0,4 mg) de etanol y 6,0 ml de propilenglicol (E-1520).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

Polvo: polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.
Disolvente: solución incolora y clara (10 ml)

El pH de la solución reconstituida es 6,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alkeran administrado mediante perfusión regional arterial, está indicado en el tratamiento del melanoma maligno localizado de las extremidades y del sarcoma de tejidos blandos localizado de las extremidades.

Alkeran en monoterapia, o en combinación con otros agentes citotóxicos, está indicado para el tratamiento del carcinoma de ovario avanzado, mieloma múltiple y neuroblastoma estadio IV.

Alkeran, en monoterapia, o en combinación con otros agentes citotóxicos a dosis altas, está indicado para pacientes con mieloma múltiple. Cuando melfalán oral no es apropiado, se puede usar melfalán intravenoso a dosis convencionales para el tratamiento del mieloma múltiple.

4.2. Posología y forma de administración

General
Alkeran es un fármaco citotóxico que pertenece a la clase general de agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos con experiencia en el manejo de enfermedades malignas con dichos agentes. En vista de los peligros asociados y el nivel de cuidados paliativos requerido, la administración de dosis altas de Alkeran debería estar confinada en centros especializados, con las instalaciones apropiadas y llevado a cabo por personal sanitario con experiencia (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como Alkeran es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento, debiendo retrasarse o ajustarse la dosis en caso necesario (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 tromboprofilaxis 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.

Preparación de la solución de Alkeran Inyectable (ver sección 6.6).

Posología

Adultos

Intravenoso
Excepto en casos en los que está indicada la perfusión regional arterial, Alkeran Inyectable es solo para uso intravenoso.

Para la administración intravenosa directa, se recomienda que la solución de Alkeran 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 Alkeran debe ser administrada diluida en una bolsa de perfusión.

Alkeran no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que SOLO se usen perfusiones intravenosas de cloruro sódico 0,9% p/v.

Una vez diluido en una solución de perfusión, Alkeran presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el incremento de la temperatura. Si se administra a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, el tiempo total desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debería exceder de 1,5 horas.

Si aparece en la solución reconstituida o diluida cualquier turbidez visible o cristalización, la preparación debe ser desechada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Si se administra Alkeran a dosis elevadas, con o sin trasplante (de médula ósea autólogo, alogénico o de células madre hematopoyéticas), se recomienda la administración vía catéter venoso central, ya que si se usase la administración por vía periférica podría ocurrir una extravasación, con el daño subsecuente del tejido local (ver sección 4.4).

Para la perfusión arterial regional, se debe consultar la literatura para la metodología detallada.

Mieloma múltiple

Dosis convencional
Alkeran Inyectable se ha utilizado de forma intermitente solo, o en combinación con otros agentes citotóxicos, a dosis que varían entre 8 mg/m^2 de área de superficie corporal y 30 mg/m^2 de área de superficie corporal, administrado a intervalos de entre 2 a 6 semanas. Además, se ha incluido la administración de prednisona en múltiples regímenes. Se debe consultar la literatura para detalles precisos sobre los protocolos de tratamiento.

Cuando se usa como agente único, la posología intravenosa habitual es 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m^2 área de superficie corporal) repetida a intervalos adecuados (por ejemplo, una vez cada 4 semanas), siempre que haya tenido lugar la recuperación del recuento de sangre periférica durante ese período.

Dosis altas
Los regímenes a dosis altas generalmente emplean una dosis única intravenosa de entre 100 y 240 mg/m^2 de área de superficie corporal (aproximadamente 2,5 a 6,0 mg/kg peso corporal), aunque el rescate de médula ósea autólogo se vuelve esencial tras dosis superiores a 140 mg/m^2 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 Alkeran, 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).

Carcinoma de ovario avanzado
Cuando se usa de forma intravenosa como agente único, a menudo se utiliza una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m^2 de área de superficie corporal) a intervalos de 4 semanas.

Cuando se combina con otros agentes citotóxicos, se utilizan dosis intravenosas comprendidas entre 0,3 y 0,4 mg/kg de peso corporal (12 a 16 mg/m^2 de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Perfusión

Melanoma maligno
Se ha empleado Alkeran en perfusión hipertérmica regional como adyuvante de la cirugía para el melanoma maligno en fases tempranas y como tratamiento paliativo para la enfermedad avanzada pero localizada. Se debe consultar la literatura científica para detalles sobre la técnica de perfusión y dosis utilizada.

Sarcoma de tejidos blandos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha utilizado Alkeran en perfusión hipertérmica regional en el manejo de todos los estadios de sarcoma de tejidos blandos localizados, habitualmente en combinación con cirugía. Alkeran también se ha administrado con actinomicina D, y se debería consultar la literatura científica para los detalles de dosificación.

Población pediátrica
En la población pediátrica, Alkeran, en el rango de dosis convencionales, se ha indicado tan solo en raras ocasiones y no se pueden dar directrices para su dosificación. A dosis elevadas y asociado a rescate con células madre hematopoyéticas, Alkeran se ha utilizado en neuroblastoma infantil, usándose guías de dosificación basada en el área de superficie corporal para esta situación.

Neuroblastoma infantil en estadio IV
Dosis altas: Se ha utilizado melfalán a dosis de entre 100 y 240 mg/m² de área de superficie corporal (a veces divididas equitativamente a lo largo de 3 días consecutivos) junto con rescate de médula ósea autólogo, bien solo o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos.

Población de edad avanzada
Aunque Alkeran se usa frecuentemente a dosis convencionales en personas de edad avanzada, no se dispone de información específica en relación con la pauta de administración en este subgrupo de pacientes.

La experiencia con el uso de Alkeran en pacientes de edad avanzada es limitada. Por lo tanto, hay que asegurarse del adecuado estado funcional y orgánico antes de utilizar Alkeran a dosis altas en pacientes de edad avanzada. La farmacocinética de Alkeran intravenoso no ha mostrado una correlación entre la edad y el aclaramiento o la semivida de eliminación terminal de Alkeran. Los datos disponibles limitados no apoyan hacer recomendaciones específicas de dosificación en pacientes de edad avanzada que reciben Alkeran intravenoso y sugieren que deberá continuarse la práctica actual de ajuste de dosis basado en la condición general del paciente de edad avanzada y del grado de mielosupresión causado durante la terapia.

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

Cuando se emplea Alkeran a dosis intravenosas convencionales (de 8 a 40 mg/m^2 de área de superficie corporal), se recomienda que la dosis inicial se reduzca al 50% en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y que las dosis subsiguientes se determinen según el grado de supresión hematológica.

Para dosis altas de Alkeran (de 100 a 240 mg/m^2 de área de superficie corporal), la necesidad de reducción de dosis depende del grado de insuficiencia renal, de si las células madre de la médula ósea autóloga son reinfundidas, y de las necesidades terapéuticas.

Como guía, es habitual una reducción de la dosis inicial del 50% para el tratamiento con Alkeran a dosis altas sin rescate de células madre hematopoyéticas en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min).

No se recomienda Alkeran a dosis altas sin rescate de células madre hematopoyéticas en pacientes con insuficiencia renal más grave.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha utilizado con éxito Alkeran a dosis altas con rescate de células madre hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal en estado terminal. Se debe consultar la literatura relevante para más detalles.

Forma de administración

Inyección / infusión
Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

Después de la reconstitución, la apariencia del producto deberá ser la de una solución clara, ver sección 6.6.

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 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.

La inmunización usando vacunas de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en individuos inmunocomprometidos. Por tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas de organismos vivos.

Teniento en cuenta los riesgos asociados y el nivel de cuidados paliativos requerido, la administración de Alkeran a dosis altas solo debe realizarse por personal sanitario experimentado.

En pacientes que reciben Alkeran a dosis altas, se debe considerar la administración profiláctica de agentes anti-infecciosos y la administración de productos sanguíneos según se requiera.

Antes de utilizar Alkeran a dosis altas, hay que asegurar que el estado funcional y orgánico del paciente sea adecuado.

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 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 caída anormalmente grande del recuento de leucocitos o plaquetas, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento.

Alkeran se debe usar con precaución en pacientes que han sido sometidos recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista del aumento de toxicidad de la médula ósea.

Alkeran solución inyectable puede dañar el tejido local si ocurre una extravasación y, consecuentemente, no deberá administrarse por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que Alkeran solución inyectable se administre mediante la inyección lenta en una perfusión intravenosa de flujo rápido a través de un catéter o a través de un catéter venoso central.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eventos tromboembólicos venosos

Los pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona, tienen un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y de embolismo pulmonar (ver sección 4.8). El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico 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 la tromboprofilaxis y para la terapia y dosis de anticoagulación están en la sección 4.2.

Se aconseja a los pacientes y médicos que estén alerta con respecto a la aparición de signos y síntomas de tromboembolismo. Deberá recomendarse a los pacientes que busquen atención médica en caso de desarrollar síntomas tales como dificultad respiratoria, 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 (sección 4.8).

Mutagenicidad

Se ha demostrado que melfalán es mutagénico en animales y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco. También se ha demostrado que melfalán es carcinogénico 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.

La supresión de la función ovárica con el resultado de amenorrea ocurre en un número significativo de pacientes premenopáusicas. Hay evidencia procedente de algunos estudios en animales de que Alkeran puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. Por tanto, es posible que Alkeran cause esterilidad temporal o permanente en pacientes varones.

Carcinogenicidad (Segundo cáncer primario)

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 de combinación larga y de radioterapia.

Ha habido notificaciones de la aparición de leucemia aguda después del tratamiento de enfermedades tales como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia y síndrome de aglutininas frías y ha habido un aumento significativo en pacientes con cáncer de ovario. La comparación de los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (antes, durante y después), 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 sólido 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 esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como resultado del tratamiento con melfalán (ver sección 4.6).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la dosis inicial de la preparación intravenosa deberá reducirse al 50%, estando determinada de ahí en adelante de acuerdo a la respuesta hematológica. Se deberá seguir a dichos pacientes por si presentan una supresión medular inducida por la uremia. Se ha observado una elevación significativa temporal de urea en sangre en fases tempranas de tratamiento 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.).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Alkeran contiene sodio
Este medicamento contiene 53,24 mg de sodio por vial, equivalente a 2,6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Alkeran contiene etanol
Este medicamento contiene 416 mg de alcohol (etanol) en cada vial, que equivale a 41,6 mg/ml (4% p/v). La cantidad en cada vial de este medicamento es equivalente a menos de 11 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Alkeran contiene propilenglicol
La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años. Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche materna. Por tanto, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso. Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

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 el 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Alkeran 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

Melfalán causa supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, dando lugar a amenorrea en un número significativo de pacientes.

Existe evidencia de algunos estudios en animales de que melfalán 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 los efectos adversos puede variar según la indicación, dosis recibida y también de si se da el melfalán en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencias: - Muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100, raras ≥1/10,000 a <1/1000, muy raras <1/10,000, frecuencia no conocidas *(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).*

Sistema orgánico	**Frecuencia**	**Efectos adversos**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(incluyendo quistes y pólipos)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea que lleva a 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 convencionales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Alteraciones hepáticas desde tests de función hepática anormales hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia; enfermedad venooclusiva tras tratamiento a dosis altas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis altas
	Frecuentes	Alopecia a dosis convencional
	Raras	Erupción maculo-papular y prurito (ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo[4]	Muy Frecuentes	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre
	Frecuentes	Síndrome compartimental
	No conocidas	Necrosis muscular, rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea en sangre[5]
	No conocida	Lesión renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia, amenorrea
Trastornos vasculares[6]	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

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. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatits se convierte en la toxicidad limitante de dosis en pacientes han recibido dosis intravenosas altas de melfalán asociadas al trasplante de médula ósea autólogo. El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad del daño gastrointestinal inducido por las dosis altas de melfalán y se deberá consultar la literatura para más detalles.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4. Sólo con la infusión de melfalán después de la administración de la perfusión regional en la extremidad.
5. 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.
6. 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 inmediatos de una sobredosis intravenosa aguda son náuseas y vómitos. También puede producirse daño de la mucosa gastrointestinal y se ha informado de diarrea, a veces hemorrágica, tras una sobredosis. El efecto tóxico principal es la depresión de la médula ósea, que lleva a leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Tratamiento

Se deberán instaurar medidas de apoyo generales, junto con transfusiones apropiadas de sangre y plaquetas, si fueran necesarias, y se deberá considerar la hospitalización, el uso de agentes anti-infecciosos 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 mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA03.

Mecanismo de acción

Melfalán es un agente antineoplásico alquilante bifuncional con propiedades inmunosupresoras. La formación de intermediarios del carbonio a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetil 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 el tratamiento mielosupresor.

Distribución

Melfalán está unido moderadamente a proteínas plasmáticas, con un porcentaje de unión de un 69% a un 78%. Hay evidencia de que la unión a proteínas plasmáticas es lineal en las concentraciones plasmáticas alcanzadas normalmente con un tratamiento estándar, pero que la unión puede llegar a ser concentración-dependiente a las concentraciones observadas en tratamiento a dosis altas. La albúmina sérica es la principal proteína de unión, representando un 55-60% de la unión, y un 20% se une a la α_1-glucoproteína ácida. 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 minutos de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m^2 de área de superficial corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso) 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 l, respectivamente.

En 28 pacientes con varios cánceres a los que se les dieron dosis de entre 70 y 200 mg/m^2 de área de superficie corporal como una perfusión de 2 a 20 minutos de duración, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibro y en el compartimento central fueron, respectivamente, 40,2 ± 18,3 litros y 18,2 ± 11,7 litros.

Tras la perfusión hipertérmica (39°C) de la extremidad inferior con melfalán a dosis de 1,75 mg/kg de peso en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y en el compartimento central fueron, respectivamente, 2,87 ± 0,8 litres y 1,01 ± 0,28 litros.

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 alta en población pediátrica se observaron concentraciones bajas (~10% de las concentraciones en plasma).

Metabolismo o Biotransformación

Datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es la degradación espontánea en vez del metabolismo enzimático el determinante principal de la semivida del fármaco en el hombre.

Eliminación

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 de melfalán, la biodisponibilidad absoluta media fue de 56 a 85%.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Distribución

Melfalán está unido moderadamente a proteínas plasmáticas, con un porcentaje de unión de un 69% a un 78%. Hay evidencia de que la unión a proteínas plasmáticas es lineal en las concentraciones plasmáticas alcanzadas normalmente con un tratamiento estándar, pero que la unión puede llegar a ser concentración-dependiente a las concentraciones observadas en tratamiento a dosis altas. La albúmina sérica es la principal proteína de unión, representando un 55-60% de la unión, y un 20% se une a la α_1-glucoproteína ácida. 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 minutos de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m^2 de área de superficial corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso) 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 l, respectivamente.

En 28 pacientes con varios cánceres a los que se les dieron dosis de entre 70 y 200 mg/m^2 de área de superficie corporal como una perfusión de 2 a 20 minutos de duración, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibro y en el compartimento central fueron, respectivamente, 40,2 ± 18,3 litros y 18,2 ± 11,7 litros.

Tras la perfusión hipertérmica (39°C) de la extremidad inferior con melfalán a dosis de 1,75 mg/kg de peso en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y en el compartimento central fueron, respectivamente, 2,87 ± 0,8 litres y 1,01 ± 0,28 litros.

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 alta en población pediátrica se observaron concentraciones bajas (~10% de las concentraciones en plasma).

Biotransformación

Datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es la degradación espontánea en vez del metabolismo enzimático el determinante principal de la semivida del fármaco en el hombre.

Eliminación

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

En 8 pacientes a los que se administró una única dosis en bolo de 0,5 a 0,6 mg/kg de peso, se registraron unas semividas iniciales y terminales de 7,7 ± 3,3 minutos y 108 ± 20,8 minutos, respectivamente. Tras la inyección de melfalán, se detectó monohidroximelfalán y dihidroximelfalán en el plasma de los pacientes, alcanzándose niveles máximos a los 60 y 105 minutos, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 ± 6 minutos cuando se añadió melfalán al suero de pacientes *in vitro* (37 °C), lo que sugiere que la degradación espontánea en lugar del metabolismo enzimático puede ser el determinante principal de la semivida del fármaco en el hombre.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras la administración de una perfusión de 2 min de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m^2 de área de superficial corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso) a 10 pacientes con cáncer de ovario o mieloma múltiple, las semividas medias inicial y final fueron, respectivamente, de 8,1 ± 6,6 minutos y de 76,9 ± 40,7 minutos. Se registró un aclaramiento medio de 342,7 ± 96,8 ml/min.

En 15 niños y 11 adultos a los que se administró melfalán i.v. a dosis altas (140 mg/m^2 de área de superficie corporal) con diuresis forzada, las semividas medias inicial y terminal resultaron ser 6,5 ± 3,6 minutos y 41,4 ± 16,5 minutos, respectivamente. Se registraron unas semividas medias inicial y terminal de 8,8 ± 6,6 minutos y 73,1 ± 45,9 minutos, respectivamente, en 28 pacientes con varios cánceres a los que se administraron dosis de entre 70 y 200 mg/m^2 de área de superficie corporal como perfusiones de 2 a 20 minutos de duración. El aclaramiento medio fue de 564,6 ± 159,1 ml/min.

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

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

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 micropthalmos), 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 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/ 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 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 liofilizado
Povidona
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Disolvente
Propilenglicol (E-1520)
Citrato sódico
Etanol, (96 por ciento)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Alkeran no es compatible con soluciones para perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que SOLO se utilice una infusión de Cloruro Sódico Intravenosa del 0,9% p/v.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 3 años
Una vez reconstituido, el medicamento deberá usarse inmediatamente. Cualquier resto no utilizado deberá desecharse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo:

Claro, vial de cristal tipo I con un tapón de goma de bromobutilo y un sellado de aluminio con una cubierta plástica tipo flip-top. Tamaño del envase: 50 mg por vial.

Disolvente:

Claro, vial de cristal tipo I con un tapón de goma de clorobutilo o un tapón recubierto de película de fluoro-resina D gris y sellado de aluminio con una cubierta plástica tipo flip-top. Tamaño del envase: 10 ml por vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manejo seguro de Alkeran

Alkeran deberá ser preparado para su administración por o bajo la supervisión directa de un farmacéutico familiarizado con sus propiedades y con los requisitos de seguridad de su manejo.

Consultar las guías citotóxicas locales antes de comenzar. Para las instrucciones de administración, ver la sección 4.2.

Alkeran deberá prepararse para su uso en la unidad estéril de una farmacia equipada con una cabina adecuada de flujo laminar vertical. Cuando no haya disponible dicho lugar, se podrá usar una habitación de una planta o clínica especialmente designada para ello.

El personal que prepare o maneje Alkeran deberá llevar la siguiente indumentaria de protección

- Guantes desechables de látex quirúrgico o de cloruro de polivinilo de calidad adecuada (los guantes de goma no son adecuados);
- Máscara quirúrgica de calidad adecuada;
- Gafas protectoras u otras gafas que deberán ser lavadas concienzudamente con agua después de su uso;
- Delantal desechable.
- En una sala estéril, se requerirá otras indumentaria adecuada.

Se deberá tratar cualquier derrame inmediatamente (por personal que lleve ropa protectora adecuada), limpiándolo con toallas húmedas de papel desechables que serán desechadas en una bolsa de residuos de alto riesgo después de su uso, de la que se desharán de acuerdo a la legislación local relevante. Las superficies contaminadas deberán ser lavadas con copiosas cantidades de agua.

Si la solución de Alkeran entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente y a conciencia con jabón y abundante agua fría. En tales circunstancias puede ser prudente buscar consejo médico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de contacto con los ojos, se debe hacer una irrigación INMEDIATA con solución para lavado de ojos de cloruro de sodio y buscar atención médica sin demora. Si no hay solución de cloruro de sodio, se pueden usar grandes cantidades de agua.

El personal que esté embarazado o intentando concebir no deberá manejar Alkeran.

Eliminación

La solución de Alkeran deberá ser desechada de acuerdo a la legislación local relevante. En ausencia de tales guías, la solución deberá ser desechada de manera apropiada para químicos tóxicos, por ejemplo, mediante incineración a alta temperatura o enterramiento a profundidad.

La eliminación de objetos afilados, tales como agujas, jeringas, equipos de administración y ampollas deberá realizarse en contenedores rígidos etiquetados con un sello de advertencia de material peligroso. El personal involucrado en la eliminación de estos desechos deberá ser consciente de las precauciones a tomar y el material deberá ser destruido por incineración si es apropiado.
Toda la eliminación de desechos debe hacerse de acuerdo con los requisitos reguladores locales.

Preparación de la Solución de Alkeran
(ver también arriba, Manejo Seguro de Alkeran).

Alkeran deberá prepararse, A TEMPERATURA AMBIENTE, mediante la reconstitución del polvo liofilizado con el disolvente proporcionado.

Si el disolvente se usa a temperatura fría, el polvo liofilizado puede no reconstituirse apropiadamente y se pueden observar partículas sin disolver.

Se deberán añadir 10 ml de este vehículo rápidamente, de una sola vez, al vial que contiene el polvo liofilizado, e inmediatamente agitarlo vigorosamente (durante al menos 50 segundos) hasta que se obtenga una solución incolora y clara sin partículas visibles. Cada vial debe reconstituirse individualmente de esta manera. La adición lenta del disolvente y la demora de la agitación pueden llevar a la formación de partículas insolubles. Deberá también tenerse en cuenta que el proceso de agitado puede crear una cantidad considerable de pequeñas burbujas de aire. Estas burbujas pueden persistir y puede llevar otros 2 a 3 minutos el que desaparezcan, ya que la solución resultante es bastante viscosa.

La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg/ml de melfalán anhidro y tiene un pH de aproximadamente 6,5.

La solución reconstituida deberá ser incolora, clara, y prácticamente libre de partículas visibles.

La solución de Alkeran tiene una estabilidad limitada y deberá prepararse inmediatamente antes de su uso. Cualquier resto de solución sin usar deberá ser desechado después de una hora (ver Eliminación, arriba).

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

Cuando Alkeran se disuelve en una solución de infusión, se reduce su estabilidad y la tasa de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura. Si la administración se realiza a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, el tiempo total desde la preparación de la solución inyectable hasta la finalización de la infusión no debería exceder de 1,5 horas.

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Alkeran no es compatible con soluciones para perfusión que contengan dextrosa y se recomienda que se use SOLO infusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% p/v. (Por favor, ver la sección 4.2).

Si apareciese cualquier turbiedad visible o cristalización en la solución reconstituida o en la solución diluida, la preparación debe desecharse.

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

83766

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/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios