

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melfalán Aspen 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial polvo de Melfalán Aspen contiene 50 mg de melfalán (como melfalán hidrocloreto).
Cada vial de disolvente contiene 10 ml de solvente.

Cada ml de solución reconstituida contiene 5 mg de melfalán

Excipientes con efecto conocido:

Después de la reconstitución, cada vial contiene 2 mmol (46 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 inyectable y para perfusión.
Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.
Disolvente (Solución clara e incolora).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Melfalán Aspen, administrado por perfusión arterial regional, está indicado en el tratamiento de:

- Melanoma maligno localizado de las extremidades.
- Sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades.

Melfalán Aspen a la dosis intravenosa convencional está indicado en el tratamiento de:

- Mieloma múltiple: Melfalán Aspen bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos, resulta tan eficaz como la formulación oral en el tratamiento de mieloma múltiple.
- Cáncer de ovario avanzado: administrado solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Melfalán Aspen, a dosis elevadas por vía intravenosa está indicado en el tratamiento de:

- Mieloma múltiple: con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas, bien como tratamiento de primera elección o para consolidar la respuesta a la quimioterapia citoreductora convencional.
- Neuroblastoma avanzado en la infancia: con trasplante de células madre hematopoyéticas, bien de forma aislada, o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos, para consolidar la respuesta al tratamiento convencional.

4.2. Posología y forma de administración

Melfalán únicamente debe ser prescrito por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de enfermedades malignas.

Como melfalán es mielosupresor, es esencial realizar recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento. En caso necesario, suspender la administración o ajustar la dosis. El uso de melfalán únicamente debe ser realizado con cuidadoso control hematológico. Si el recuento de leucocitos o plaquetas disminuye de forma anormal, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente (ver sección 4.4).

Posología

Mieloma múltiple

Melfalán Aspen se ha utilizado de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Cuando se utiliza en combinación, se emplean dosis comprendidas entre 8 mg/m^2 de área de superficie corporal y 30 mg/m^2 de área de superficie corporal, administrado a intervalos de 2 a 6 semanas. Además, se ha incluido la administración de prednisona en varios regímenes.

Cuando se utiliza en monoterapia, la posología intravenosa característica es de $0,4 \text{ mg/kg}$ de peso corporal (16 mg/m^2 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.

Los tratamientos con dosis elevadas emplean, normalmente, dosis comprendidas entre 100 y 200 mg/m^2 de área de superficie corporal (aproximadamente entre $2,5$ y $5,0 \text{ mg/kg}$ de peso corporal), aunque el rescate de células madre hematopoyéticas se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m^2 de área de superficie corporal.

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/m^2 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 $0,4 \text{ mg/kg}$ de peso corporal ($12-16 \text{ mg/m}^2$ de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Melanoma Maligno

Se ha utilizado Melfalán Aspen 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 literatura científica para los detalles de la técnica de perfusión y dosificación utilizadas. Un rango de dosis típico para perfusiones de las extremidades superiores es $0,6 - 1,0 \text{ mg/kg}$ de peso corporal y para perfusiones de las extremidades inferiores es $0,8 - 1,5 \text{ mg/kg}$ de peso corporal.

Sarcoma de tejidos blandos

Se ha empleado Melfalán Aspen en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la cirugía.

También se ha administrado Melfalán con actinomicina D debiéndose consultar la literatura científica para ver con detalle los regímenes de dosificación.

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.

Población pediátrica

Melfalán a la dosis convencional, está indicado sólo en raras ocasiones en la población pediátrica y no se pueden establecer unas pautas de dosificación.

Neuroblastoma avanzado en la infancia

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 con rescate de células madre hematopoyéticas, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos.

Pacientes de edad avanzada

Aunque Melfalán se utiliza frecuentemente en personas de edad avanzada 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. La farmacocinética de melfalán intravenoso no ha mostrado correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o con la semivida de eliminación terminal de melfalán.

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

Insuficiencia renal

La eliminación de Melfalán aunque es variable, puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal.

En aquellos pacientes con alteración moderada-grave, la dosis inicial de Melfalán Aspen debe reducirse en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo con 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 madre hematopoyéticas son re-
infundidas, y de la necesidad terapéutica. Melfalán no debería ser administrado sin el rescate hematopoyético con células madre en dosis por encima de 140 mg/m².

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. Melfalán no debe ser administrado a altas dosis (por encima de 140 mg/m²) sin rescate hematopoyético con células madre en pacientes con insuficiencia renal más grave.

Se han utilizado con éxito dosis altas de Melfalán con un rescate de células madre hematopoyéticas, incluso en pacientes sometidos a diálisis con insuficiencia renal en fase terminal.

Eventos tromboembólicos

Pacientes en tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona deben recibir tromboprolifaxis durante al menos los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales debido a que se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), especialmente si hay otros factores de riesgo trombogénicos. 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.

Forma de administración

Con la excepción de los casos en los que esté indicada una perfusión arterial regional, Melfalán Aspen sólo se utiliza por vía intravenosa.

Para administración intravenosa, se recomienda que la solución de melfalán se inyecte lentamente en una solución de perfusión de flujo rápido a través de un catéter.

Si la inyección directa en una perfusión de flujo rápido no resulta adecuada, la solución de Melfalán puede administrarse diluida en una bolsa de perfusión.

Melfalán no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que solo se utilice Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico 9 mg/ml (0,9% p/v). Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Una vez diluido en una solución de perfusión, Melfalán Aspen presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. Si Melfalán se administra a temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, el tiempo total transcurrido desde la preparación de la solución inyectable a la finalización de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas.

Si se detecta turbidez o cristalización visibles en las soluciones reconstituidas o diluidas, debe desecharse la preparación.

Se debe tener cuidado para evitar la posible extravasación de Melfalán en los casos de un escaso acceso venoso y debe considerarse el utilizar una línea venosa central.

Se recomienda la administración a través de una vía venosa central si se administra una dosis elevada de Melfalán con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas.

Se debe consultar la bibliografía para encontrar una detallada metodología en caso de perfusión regional arterial.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Melfalán es un agente citotóxico activo que se emplea bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes. A la vista de la mielosupresión grave inducida por altas dosis de Melfalán Aspen, el tratamiento se debe administrar sólo en centros especializados, con las instalaciones adecuadas y por médicos con experiencia.

Cuando se utilice a dosis altas, como cualquier tratamiento quimioterápico, deben tomarse precauciones 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.

La solución de Melfalán Aspen puede originar lesión tisular local si tiene lugar una extravasación y, en consecuencia no se debe administrar por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que la solución de Melfalán Aspen se administre inyectando lentamente en una perfusión intravenosa que se esté administrando rápidamente a través de un puerto de inyección previamente lavado o a través de una línea venosa central.

A la vista de los riesgos implicados y en el nivel de cuidados requeridos, la administración de Melfalán Aspen a dosis elevadas debe estar restringida a centros especializados, con las instalaciones apropiadas, y realizarse únicamente por médicos experimentados.

En aquellos pacientes que reciban dosis elevadas de Melfalán Aspen, se debe considerar la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos, la administración de productos sanguíneos si es necesario, y el mantenimiento de una eliminación renal elevada durante el periodo inmediatamente posterior a la administración de Melfalán mediante hidratación y diuresis forzada.

Se debe asegurar que antes de utilizar Melfalán Aspen en pacientes de edad avanzada, éstos se encuentran en un estado funcional y orgánico adecuado.

No debe ser usado en dosis por encima de 140 mg/m² sin el rescate hematopoyético con células madre.

Episodios tromboembólicos

El tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso. Debe administrarse tromboprolifaxis, como mínimo, durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente (ver secciones 4.8).

Si el paciente presenta cualquier episodio tromboembólico, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Una vez que el paciente esté estabilizado bajo el tratamiento anticoagulante y se hayan controlado las complicaciones del episodio tromboembólico, podrá volver a iniciarse el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona con la dosis inicial, tras una valoración beneficio/riesgo. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con melfalán.

Control hematológico

Como melfalán es una potente sustancia mielosupresora, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de 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.

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

Insuficiencia renal

Los pacientes con función renal alterada deben ser observados muy de cerca, ya que pueden presentar supresión medular urémica. Se ha observado una elevación temporal notable de urea en sangre en fases tempranas de tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma aquejados de lesión renal.

La eliminación de Melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, quienes también pueden presentar supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2 y 4.8), y estos pacientes deberán ser controlados atentamente.

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.).

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco. (Ver sección 4.6)

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

Se ha notificado que melfalán, al igual que otros agentes alquilantes produce leucemia en el hombre, especialmente en pacientes de edad avanzada tras una terapia combinada de larga duración con radioterapia. Se han recibido informes de la aparición de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán en enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas al frío y cáncer de ovario.

La comparación entre pacientes con cáncer de ovario tratados con agentes alquilantes y pacientes que no habían sido tratados con dichas sustancias, incluido melfalán, demostró una mayor incidencia de leucemia aguda.

Antes del inicio del tratamiento, debe sopesarse el riesgo leucemogénico (LMA y SMD) frente al posible beneficio terapéutico, especialmente si se considera el uso de melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, puesto que se ha demostrado que estas combinaciones aumentan el riesgo leucemogénico. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, el médico debe examinar al paciente en todo momento mediante las mediciones habituales para garantizar una detección temprana del cáncer e iniciar el tratamiento, si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de segundos tumores malignos primarios (SPM, por sus siglas en inglés). En particular, el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, talidomida y prednisona se ha asociado con un riesgo aumentado de segundos tumores malignos primarios sólidos en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple diagnosticado recientemente.

Las características del paciente (por ejemplo, edad, origen étnico), el primer indicio y las modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgos ambientales (por ejemplo, tabaquismo) se deberán evaluar antes de la administración de melfalán.

Uso de anticonceptivos orales

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método anticonceptivo fiable y eficaz. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. (ver sección 4.5)

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).

Población pediátrica

No hay datos adecuados en niños (ver sección 4.2).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 46 mg (2 mmol) de sodio por vial, equivalente a 2,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene un 5% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 0,4 mg por dosis. 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.

Este medicamento contiene 62,4 mg de propilenglicol en cada ml, equivalente a 6 mg/kg peso corporal.

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

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 la población pediátrica a causa de enterocolitis hemorrágica.

Busulfano

En pacientes pediátricos a los que se administró la pauta de tratamiento Busulfano-Melfalán, se ha notificado que la administración de melfalán antes de transcurridas 24 horas tras la última administración oral de busulfano puede afectar a la aparición de toxicidad.

Ciclosporina

Se ha descrito la aparición de función renal alterada en pacientes con rescate de células madre hematopoyéticas tratados previamente con altas dosis de melfalán por vía intravenosa y que se trataron posteriormente con ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra el huésped.

Anticonceptivos orales

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o con talidomida y prednisona o con dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método anticonceptivo eficaz (por ejemplo, píldoras de progesterona con efecto inhibitor de la ovulación tales como desogestrel, método de barrera, etc.). El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. (Ver sección 4.4)

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

Como en el caso del resto de la quimioterapia citotóxica se deben tomar las adecuadas precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja está siendo tratado con Melfalán.

La utilización de melfalán debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso debe valorarse el potencial riesgo para el feto frente al beneficio esperado para la madre.

Como ocurre con toda la quimioterapia citotóxica, deben utilizarse precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de los miembros de la pareja esté recibiendo Melfalán. (Ver secciones 4.4 y 4.5).

Lactancia

Las madres tratadas con Melfalán no deben alimentar a sus hijos con leche materna.

Fertilidad

Melfalán da lugar a la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, produciendo amenorrea en un número importante de pacientes premenopáusicas (ver sección 5.3).

Algunos estudios en animales han puesto de manifiesto que melfalán puede afectar negativamente a la espermatogénesis (ver sección 5.3). Por ello, es posible que melfalán pueda causar a los pacientes masculinos esterilidad temporal o permanente. Se recomienda a los hombres tratados con melfalán que pidan asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con Melfalán (ver sección 4.4).

Teratogenicidad

No se ha estudiado el potencial teratogénico de Melfalán. A la vista de sus propiedades mutagénicas y de su similitud estructural con compuestos teratogénicos conocidos, es posible que melfalán pudiera causar defectos congénitos en la descendencia de pacientes tratados con el fármaco.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo debe considerarse que la cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Para este producto 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.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: 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).

Sistema De Órganos	Frecuencia	Efectos Secundarios
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 derivando en leucopenia, trombocitopenia y anemia.

	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad ¹ (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes de muertes)
Trastornos gastrointestinales ²	Muy frecuentes	A altas dosis: Náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis
	Raras	Estomatitis a dosis normales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia. Enfermedad veno-oclusiva tras tratamiento con altas dosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia a dosis normales
	Raras	Erupción maculopapular y prurito (Ver Trastornos del sistema inmunológico)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ³	Muy frecuentes	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de la creatinafosfoquinasa sanguínea
	Frecuentes	Síndrome compartimental
	No conocida	Necrosis muscular, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de la urea sanguínea ⁴
	Frecuencia no conocida	Lesión renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia, amenorrea
Trastornos vasculares ⁵	No conocida	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Subjetivos y transitorios: Sensación de calor y/o parestesia en el lugar de aplicación, pirexia

1. Poco frecuentemente se han registrado casos de reacciones alérgicas a Melfalán como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico, tras la primera administración o tras dosis sucesivas, principalmente en pacientes a los que se administra por vía intravenosa. Raramente se han comunicado casos de paro cardíaco en asociación con estos eventos.
2. La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se convierte en la toxicidad limitante de dosis en pacientes tratados con altas dosis de Melfalán por vía intravenosa cuando se ha realizado un rescate de células madre hematopoyéticas. El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de la lesión gastrointestinal inducida por Melfalán a dosis elevadas. Para más detalles consultar la literatura.
3. Solo perfusión con melfalán tras la administración de perfusión regional en la extremidad.
4. Se ha observado un aumento temporal de urea en sangre en las primeras fases de terapia con melfalán en pacientes con mieloma con lesiones renales.
5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas con el 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 efectos inmediatos de una sobredosis aguda por vía intravenosa son las náuseas y los 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: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; agentes antineoplásicos; agentes alquilantes; análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA03.

Mecanismo de acción

Melfalán es un derivado aromático de mostaza nitrogenada con actividad alquilante bifuncional. La formación de intermedios carbono 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 DNA, entrecruzando las dos cadenas de DNA y evitando así 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. Un 20% se une a α_1 glicoproteína 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 min 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 $29,1 \pm 13,6$ l y $12,2 \pm 6,5$ l, respectivamente.

En 28 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron dosis de entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal administrados en perfusión de 2 a 20 min, los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y en el compartimento central fueron de $40,2 \pm 18,3$ litros y $18,2 \pm 11,7$ litros, respectivamente.

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

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

Metabolismo o Biotransformación

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que la degradación espontánea, en lugar del metabolismo enzimático, es el determinante principal de la semivida del fármaco en el humano.

Eliminación

En 13 pacientes a los que se administró melfalán oral a 0,6 mg/kg de peso corporal, la semivida de eliminación terminal plasmática media fue de 90 ± 57 min con 11% del fármaco que se recogió en la orina a lo largo 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 $7,7 \pm 3,3$ min y $108 \pm 20,8$ min, respectivamente. Tras la inyección de melfalán, se detectaron monohidroximelfalán y dihidroximelfalán en el plasma de los pacientes alcanzándose niveles máximos a los 60 y 105 min, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 ± 6 min cuando se añadió melfalán a suero *in vitro* de pacientes (37°C) lo cual indicó que la degradación espontánea en lugar del metabolismo enzimático puede ser el determinante principal de la semivida del fármaco en el hombre.

Tras la administración de una perfusión de dos minutos de dosis que oscilaban entre 5 y 23 mg/m² de superficie corporal (aproximadamente 0,1 y 0,6 mg/kg de peso corporal) en 10 pacientes con cáncer de ovarios o mieloma múltiple, las semividas inicial y terminal fueron de $8,1 \pm 6,6$ min y $76,9 \pm 40,7$ min, respectivamente. Se registró un aclaramiento medio de $342,7 \pm 96,8$ 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 $6,5 \pm 3,6$ min y de $41,4 \pm 16,5$ min, respectivamente.

Se registraron semividas medias inicial y terminal de $8,8 \pm 6,6$ min y $73,1 \pm 45,9$ min, respectivamente, en 28 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron dosis de entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal administrados en una perfusión de 2 a 20-min. El aclaramiento medio fue de $564,6 \pm 159,1$ ml/min.

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis, carcinogénesis

Melfalán es mutagénico en estudios con animales y también se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

Melfalán ha demostrado potencial carcinogénico en animales de experimentación. Melfalán es un agente alquilante de acción directa que es carcinógeno a través de un mecanismo genotóxico, lo que está suficientemente respaldado por estudios en animales. Se ha notificado el desarrollo de tumores neoplásicos en ratas tras la administración intraperitoneal de melfalán en dosis de 0,15-1,61 veces la DMRH; en ratones, se observó el potencial carcinógeno en dosis de 0,02-1,39 veces la DMRH.

Toxicidad reproductiva

Estudios en animales han demostrado una disminución de la capacidad reproductiva, asociado a una reducción inducida del número de folículos pequeños en las hembras. En un estudio que se realizó para determinar la capacidad reproductiva total de melfalán en ratones hembra, las hembras recibieron una sola dosis intraperitoneal de 7,5 mg/kg de melfalán y luego se colocaron con un macho no tratado durante la mayor parte de su vida reproductiva (un mínimo de 347 días postratamiento). Se observó una disminución significativa del tamaño de la camada durante el primer intervalo postratamiento, seguido de una recuperación casi completa. A partir de entonces, se observó una disminución gradual del tamaño de la camada. Al mismo tiempo, se observó un descenso de la proporción de hembras productivas, un hallazgo que se asoció a la reducción inducida del número de folículos pequeños (*ver sección 4.6*).

Algunos estudios en animales han puesto de manifiesto que melfalán también puede afectar negativamente a la espermatogénesis. En un estudio realizado, los ratones que recibieron una dosis intraperitoneal de 7,5 mg/kg, melfalán mostró efectos sobre la reproducción atribuibles a la citotoxicidad en ciertas etapas de la espermatogénesis y mutaciones letales dominantes inducidas y translocaciones hereditarias de las células germinativas posmeióticas, especialmente en las espermátidas medias y tardías (*ver sección 4.6*).

Estudios de reproducción en ratas utilizando una única inyección intraperitoneal de melfalán en una dosis de 0,48 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) reveló efectos embriofetales y

teratógenos. Las anomalías congénitas incluyeron anomalías cerebrales (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele), oculares (anoftalmia y microftalmia), reducción de la mandíbula y la cola, y hepatocele. Se produjeron elevadas pérdidas fetales y se observaron anomalías fetales tras 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. Una dosis única de 2,42 veces la DMRH los días 12 a 14 provocó embrioletalidad (30 %), pero ninguna anomalía fetal (ver sección 4.6).

Genotoxicidad

La genotoxicidad de melfalán ha sido evaluada en diversos ensayos de corto plazo, tanto in vitro como in vivo. En ratones, la administración intraperitoneal de melfalán en dosis de 0,10-3,25 veces la DMTH aumentó las frecuencias de mutaciones letales dominantes, aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas, micronúcleos y roturas de las cadenas de ADN.

Las mutaciones observadas se originaron principalmente a partir de grandes deleciones en las células postespermatogonias, en tanto en las células espermatogonias predominaron otros tipos de mecanismos mutagénicos. Estos datos in vivo están respaldados por estudios in vitro que muestran que el tratamiento de cultivo celular con melfalán (en concentraciones comprendidas entre 0,1 y 25 µM) también indujo daño del ADN.

Además, indujo aneuploidía y mutaciones letales recesivas vinculadas al sexo en Drosophila, y mutación en bacterias. Resultó positivo con todas las cepas en el test de Ames en concentraciones de 200 µg/placa y 13 de 16 superiores. La actividad mutagénica del melfalán aumentó 3 veces en presencia de preparaciones metabolizadoras de fracción S9 de hígado, lo que resulta inesperado ya que no se considera que el melfalán necesite activación hepática para producir un efecto citotóxico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

Ácido clorhídrico

Povidona K12

Disolvente:

Citrato sódico

Propilenglicol

Etanol (96%)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Melfalán no es compatible con soluciones de infusión que contengan dextrosa y se recomienda utilizar ÚNICAMENTE Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico 9 mg/ml (0,9% p/v).

6.3. Periodo de validez

Vial cerrado: 3 años.

Una vez reconstituido el producto debe ser utilizado inmediatamente. Cualquier porción no utilizada debe ser descartada.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase de Melfalán contiene un vial (tipo I) de polvo liofilizado con 50 mg de melfalán (como clorhidrato) y un vial con 10 ml de disolvente.

Polvo: Vial de vidrio neutro tipo I, claro con una capacidad nominal de 17 ml, con tapón de goma de bromobutilo y cápsula de aluminio con cubierta de plástico tipo flip-top.

Disolvente: Vial de vidrio neutro, claro, con una capacidad nominal de 10 ml, tapón de goma de clorobutilo y cápsula de aluminio con cubierta de polipropileno tipo flip-top.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Melfalán es un agente citotóxico activo que debe utilizarse bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de dichos agentes.

Preparación de Melfalán

Melfalán debe prepararse, a temperatura ambiente, reconstituyendo el polvo liofilizado con el disolvente adjunto. Es importante que el polvo y el disolvente estén a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), si el disolvente se utiliza a bajas temperaturas, puede que el polvo liofilizado no se reconstituya correctamente y que se observen partículas no disueltas.

Se deben añadir 10 ml de este disolvente, como una cantidad única, en el vial que contiene el polvo liofilizado y se debe agitar el vial enérgicamente y de forma inmediata hasta obtener una solución transparente sin presencia de partículas visibles. Cada vial debe reconstituirse individualmente de esta forma. Añadir diluyentes lentamente y retrasar el proceso de agitación puede llevar a la formación de partículas insolubles. Asimismo se ha comprobado que el proceso de agitación crea una cantidad considerable de burbujas de aire muy pequeñas. Estas burbujas pueden persistir y pueden tardar unos 2 o 3 minutos en desaparecer, ya que la solución resultante es bastante viscosa. Esto podría dificultar la evaluación de la claridad de la solución.

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

Melfalán presenta una estabilidad limitada y debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Pasados 60 minutos, la solución que no se utilice debe desecharse siguiendo los procedimientos de manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos. (Ver sección 6.3)

No se debe refrigerar la solución reconstituida porque tendrá lugar una precipitación.

Melfalán puede administrarse diluida en una bolsa de perfusión, no es compatible con soluciones de perfusión que contengan dextrosa, y se recomienda que solo se utilice Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico 9 mg/ml (0,9% p/v). Ver sección 6.2.

Manipulación

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.

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.

Cualquier derrame debe retirarse inmediatamente (por personal que lleve la ropa protectora adecuada) limpiándolo con toallas de papel húmedas se eliminarán de conformidad con la normativa local vigente.

Las superficies contaminadas deben lavarse con grandes cantidades de agua.

Si Melfalán entra en contacto con la piel, ésta debe lavarse inmediatamente con jabón y grandes cantidades de agua fría, y consultar inmediatamente con un médico.

En caso de contaminación ocular, debe realizarse inmediatamente una irrigación con cloruro sódico y se debe llamar a un médico lo antes posible. Si no se dispone de cloruro sódico, deben utilizarse grandes cantidades de agua del grifo.

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.

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

61063

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

Fecha de la primera autorización: 01/07/1996

Fecha de la última renovación: 01/06/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025