

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Melfalán medac se suministra en un envase unitario compuesto por un vial de polvo con clorhidrato de melfalán equivalente a 50 mg de melfalán y un vial de disolvente con 10 ml de disolvente.

Al reconstituir un envase con 10 ml del disolvente, la solución resultante contiene 5 mg/ml de melfalán anhidro.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de disolvente contiene 53 mg de sodio en forma de citrato de sodio, 0,52 ml (0,4 g) de etanol y 6,0 ml de propilenglicol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Polvo: Polvo liofilizado de color blanquecino a marrón claro.

Disolvente: Solución transparente e incolora, sin partículas visibles.

El pH de la solución reconstituida es 6,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Melfalán Medac, en la dosis intravenosa convencional, está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple y el cáncer de ovario avanzado.

Melfalán Medac, en dosis altas por vía intravenosa, está indicado, con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas, para el tratamiento del mieloma múltiple y el neuroblastoma infantil.

Melfalán Medac, administrado por perfusión regional arterial, está indicado para el tratamiento del melanoma maligno localizado de las extremidades y el sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades.

Para las indicaciones precedentes, Melfalán Medac puede ser utilizado solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

4.2. Posología y forma de administración

Melfalán medac solo debe ser prescrito a los pacientes por un médico especializado con experiencia en el manejo de enfermedades malignas. Dado que Melfalán medac es un agente mielosupresor, es necesario realizar recuentos sanguíneos durante el tratamiento. De ser necesario, suspender la administración o ajustar la dosis.

El uso de Melfalán medac debe realizarse exclusivamente con un cuidadoso control hematológico. Si el recuento de leucocitos o plaquetas disminuye en forma inusual, el tratamiento deberá suspenderse temporalmente (ver sección 4.4).

Posología

Administración parenteral

Melfalán medac es exclusivamente para uso intravenoso y perfusión regional arterial. Melfalán medac no debe administrarse sin rescate hematopoyético con células madres en dosis superiores a 140 mg/m².

Mieloma múltiple

Melfalán medac se administra en forma intermitente solo, o en combinación con otros fármacos citotóxicos. También se ha incluido la administración de prednisona en varios regímenes.

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

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

Adenocarcinoma de ovario

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

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

Neuroblastoma avanzado

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

Melanoma maligno

Se ha utilizado perfusión regional hipertérmica con melfalán como coadyuvante de la cirugía en casos de melanoma maligno en estadio inicial, y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada pero localizada. Deberá consultarse en la literatura científica la información detallada sobre la técnica de perfusión y la dosificación utilizadas. Un rango de dosis típico para perfusiones de las extremidades

superiores es 0,6-1,0 mg/kg de peso corporal, y para perfusiones de las extremidades inferiores es 0,8-1,5 mg/kg de peso corporal.

Sarcoma de tejidos blandos

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

En niños, melfalán en dosis convencionales solo se indica en raras ocasiones, y no es posible establecer pautas de posología. En neuroblastoma infantil se ha administrado melfalán inyectable en altas dosis, junto con el rescate hematopoyético con células madres, y pueden utilizarse pautas de posología basadas en el área de superficie corporal, como en el caso de los adultos.

Pacientes de edad avanzada

Si bien frecuentemente se utiliza melfalán en pacientes de edad avanzada en las dosis convencionales, no se dispone de información específica relativa a la administración a este subgrupo de pacientes.

La experiencia en el empleo de melfalán en dosis altas en pacientes de edad avanzada es limitada. En consecuencia, se debe asegurar un estado funcional y orgánico adecuado antes de utilizar Melfalán medac en dosis altas en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La eliminación del melfalán, aunque es variable, puede verse disminuida en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando se administra Melfalán medac en dosis intravenosas convencionales (16 a 40 mg/m² de área superficie corporal), se recomienda disminuir la dosis inicial en un 50 %, y la posología posterior deberá determinarse en función del grado de supresión hematológica.

Para dosis intravenosas altas de melfalán (100 a 240 mg/m² de área superficie corporal), la necesidad de reducción de la dosis depende del grado de insuficiencia renal, si se re-infunden células madres hematopoyéticas, y de la necesidad terapéutica. Melfalán medac no debe administrarse sin rescate con células madre hematopoyéticas en dosis superiores a 140 mg/m².

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

No debe utilizarse melfalán en dosis altas (por encima de 140 mg/m²) sin rescate hematopoyético con células madres en pacientes con insuficiencia renal más grave.

Se ha utilizado con éxito melfalán en dosis altas con rescate hematopoyético con células madres incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal en estadio terminal. Deberá consultarse información detallada en la literatura pertinente.

Acontecimientos tromboembólicos

Melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar).

Se deberá administrar trombopprofilaxis como mínimo en los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en los pacientes con otros factores de riesgo trombótico. La decisión de aplicar medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse tras una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente individual (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Si el paciente sufre cualquier acontecimiento tromboembólico, se deberá discontinuar el tratamiento y se iniciará el tratamiento anticoagulante habitual. Una vez que el paciente haya sido estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya manejado cualquier complicación del acontecimiento tromboembólico, puede reiniciarse la administración de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona en la dosis original, dependiendo de la evaluación de beneficios y riesgos. El paciente deberá continuar la terapia con anticoagulantes durante el curso del tratamiento con melfalán.

Forma de administración

Para la administración intravenosa, se recomienda inyectar Melfalán medac lentamente en una solución de perfusión de flujo rápido a través de un catéter que haya sido desinfectado.

Si la inyección directa en una perfusión de flujo rápido no es adecuada, Melfalán medac puede administrarse diluido en una bolsa para perfusión.

Melfalán medac no es compatible con soluciones para perfusión que contienen dextrosa, y se recomienda utilizar exclusivamente solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v para perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución antes de la administración, ver sección 6.6.

Cuando se diluye en una solución para perfusión, Melfalán medac presenta una estabilidad reducida, y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el incremento de la temperatura. Si se perfunde Melfalán medac a una temperatura ambiente de aproximadamente 25 °C, el tiempo total desde la preparación de la solución inyectable hasta la finalización de la perfusión no debe exceder 1,5 horas.

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

Deberá tenerse cuidado para evitar una posible extravasación de Melfalán medac, y en los casos de acceso venoso periférico deficiente, se deberá considerar el uso de un catéter venoso central.

Si se administra Melfalán medac en dosis alta con o sin trasplante autólogo de médula ósea, se recomienda la administración a través de una vía venosa central.

Durante la administración intravenosa proteger al paciente contra el contacto externo con la solución inyectable y para perfusión de melfalán (ver sección 4.4).

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

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

Este medicamento es un fármaco citotóxico, que pertenece a la clase general de agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos especialistas con experiencia en el manejo de enfermedades malignas con dichos agentes.

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

La inmunización utilizando una vacuna con organismos vivos puede potencialmente causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas con organismos vivos.

Como el melfalán es mielosupresor, son esenciales los recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento, y en caso necesario se deberá retrasar o ajustar la dosis.

La solución de este medicamento puede producir lesión tisular local si tiene lugar una extravasación, y por lo tanto, no debe administrarse por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda administrar la solución de este medicamento inyectándola lentamente en una perfusión intravenosa de flujo rápido a través de un catéter que haya sido desinfectado, o de un catéter venoso central.

Teniendo en cuenta los riesgos involucrados y el nivel de atención de soporte requerido, la administración de dosis altas de melfalán debe restringirse a centros especializados, con las instalaciones adecuadas, y debe ser realizada exclusivamente por médicos con experiencia.

En pacientes que reciben altas dosis de melfalán, debe considerarse la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos y la administración de hemoderivados según sea necesario.

Se debe asegurar un estado funcional y orgánico adecuado antes de utilizar melfalán en dosis altas. Melfalán no debe administrarse sin rescate con células madre hematopoyéticas en dosis superiores a 140 mg/m².

Al igual que con toda quimioterapia con citotóxicos, deben tomarse las precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquier integrante de la pareja esté recibiendo este medicamento.

Manipulación segura de Melfalán medac

La manipulación de las formulaciones de este medicamento deberá ajustarse a las directrices para la manipulación de fármacos citotóxicos. Se deben proteger los ojos, la piel y las membranas mucosas de los pacientes contra el contacto con la solución inyectable y para perfusión de melfalán o la solución reconstituida.

Monitorización

Como el melfalán es un agente mielosupresor potente, debe prestarse una atención cuidadosa a la monitorización de los recuentos sanguíneos, para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el

riesgo de aplasia medular irreversible. Puede que los recuentos sanguíneos sigan disminuyendo tras el cese del tratamiento, de modo que, al primer síntoma de una disminución anormalmente grande en los recuentos de leucocitos o plaquetas, el tratamiento deberá interrumpirse temporalmente. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que han sido sometidos recientemente a radioterapia o quimioterapia, en vista de un aumento de la toxicidad en médula ósea.

Neutropenia y trombocitopenia

Se ha observado un aumento en la tasa de toxicidades hematológicas, particularmente neutropenia y trombocitopenia, en los pacientes de edad avanzada recién diagnosticados de mieloma múltiple, tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona. Se aconseja a pacientes y médicos que estén atentos para identificar signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes que reciben los regímenes de fármacos combinados descritos (sección 4.8).

Eventos tromboembólicos venosos

Los pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (ver sección 4.8). El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en los pacientes con factores adicionales de riesgo trombotico (por ej., tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y antecedentes de trombosis).

Estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados, y se deberán tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables. Las recomendaciones sobre tromboprofilaxis y administración/tratamiento con anticoagulantes se presentan en la sección 4.2. Se aconseja a pacientes y médicos estar atentos para identificar los signos y síntomas de tromboembolia. Se deberá indicar a los pacientes que busquen atención médica si presentan síntomas tales como falta de aire, dolor en el pecho o hinchazón de brazos o piernas. Si un paciente sufre un evento tromboembólico, hay que suspender el tratamiento de inmediato e iniciar el tratamiento anticoagulante habitual. Una vez que el paciente haya sido estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya manejado cualquier complicación del acontecimiento tromboembólico, puede reiniciarse la administración de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona en la dosis original, dependiendo de la evaluación de beneficios y riesgos. El paciente deberá continuar la terapia con anticoagulantes durante todo el curso del tratamiento.

Insuficiencia renal

La eliminación del melfalán puede verse disminuida en pacientes con insuficiencia renal que también pueden tener supresión medular urémica. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2). Ver en la sección 4.8 información sobre la elevación de urea en sangre.

Mutagenia

Melfalán es mutagénico en animales, y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco.

Carcinogenicidad (Segunda neoplasia maligna primaria)

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

En consonancia con otros agentes alquilantes, se ha notificado que melfalán es leucemogénico. Se han notificado casos de leucemia aguda tras el tratamiento con melfalán por enfermedades tales como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de aglutininas frías y cáncer de ovario.

Una comparación de pacientes con cáncer de ovario que recibieron agentes alquilantes con pacientes que no los recibieron indicó que el uso de agentes alquilantes, incluido melfalán, aumentó significativamente la incidencia de leucemia aguda.

Al considerar el uso de melfalán deberá balancearse el riesgo leucemogénico frente al potencial 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 aumentar el riesgo leucemogénico. En consecuencia, antes, durante y después del tratamiento los médicos deben examinar al paciente en todo momento mediante las evaluaciones habituales para asegurar la 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 una segunda neoplasia maligna primaria (SNMP). En particular, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona, y en menor medida talidomida y prednisona, ha sido asociado con un aumento del riesgo de SNMP sólida en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticados.

Se deberán evaluar las características del paciente (por ej., edad, origen étnico), la indicación primaria y las modalidades de tratamiento (por ej., radioterapia, trasplante), al igual que los factores ambientales de riesgo (por ej., el consumo de tabaco), antes de la administración de melfalán.

Anticoncepción

Debido a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en los 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 de píldoras anticonceptivas orales combinadas. Si una paciente está usando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otros métodos anticonceptivos fiables (por ej., píldoras inhibidoras de la ovulación exclusivamente de progesterona, como desogestrel, método de barrera, etc.). El riesgo de tromboembolismo venoso continúa hasta 4-6 semanas después de la interrupción de la anticoncepción oral combinada.

Efectos sobre la fertilidad

Melfalán provoca supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, lo que da lugar a amenorrea en una cantidad significativa de pacientes.

Hay evidencia procedente de algunos estudios en animales de que melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. En consecuencia, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en los pacientes varones.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene 53 mg de sodio por vial de disolvente equivalente a 2,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Etanol

Una dosis de 240 mg/m² de este medicamento administrada a un adulto de 70 kg de peso daría lugar a una exposición a 47 mg/kg de etanol, lo que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (CAS) de alrededor de 7,8 mg/100 ml.

Una dosis de 240 mg/m² de este medicamento administrada a un neonato (niño de 0 años de edad) y con un peso de 3 kg daría lugar a una exposición a 135 mg/kg de etanol, lo que puede provocar un aumento en la CAS de alrededor de 23 mg/100 ml, mientras que en un niño de 6 años de edad con un peso de 20 kg daría lugar a una exposición a 76 mg/kg de etanol, provocando un aumento en la CAS de alrededor de 13 mg/100 ml.

A modo de comparación, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la CAS probablemente sea de alrededor de 50 mg/100 ml. La administración conjunta con medicamentos que contienen, por ej., propilenglicol o etanol puede provocar una acumulación de etanol, e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños con una capacidad metabólica baja o inmadura.

Es perjudicial para las personas que padecen alcoholismo. Deberá tomarse en cuenta en embarazadas y niños, especialmente en niños con enfermedad hepática o epilepsia.

Propilenglicol

Este medicamento contiene 6,00 ml (6.240 mg) de propilenglicol por vial de disolvente.

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. Por tanto, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones de la función renal o hepática, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

Se han notificado varias reacciones adversas con dosis elevadas o uso prolongado de propilenglicol como la hiperosmolaridad, la acidosis láctica, la insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo, cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión), trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones), depresión respiratoria, disnea, insuficiencia hepática, reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria, o fallo orgánico multisistémico. Por tanto, se pueden administrar dosis superiores a 500 mg/kg/día en niños pero considerando cada paciente caso por caso.

Las reacciones adversas son, generalmente, reversibles después de la retirada del propilenglicol, y en los casos más graves después de la hemodiálisis.

Se requiere vigilancia médica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El ácido nalidíxico junto con dosis altas de melfalán intravenoso ha causado muertes en niños por enterocolitis hemorrágica.

En población pediátrica, para el régimen de busulfán-melfalán se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración de busulfán por vía oral puede influir en el desarrollo de toxicidades.

Se ha descrito deterioro de la función renal en pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron dosis altas de melfalán intravenoso y posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción para hombres y mujeres en edad fértil

Al igual que con todos los tratamientos con citotóxicos, los pacientes varones y mujeres que utilizan melfalán deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y fiables hasta seis meses después de la finalización del tratamiento.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los seres humanos, pero debido a las propiedades mutagénicas y la similitud estructural del melfalán con compuestos teratógenos conocidos, es posible que el melfalán pueda provocar malformaciones congénitas en la descendencia de los pacientes tratados.

Siempre que sea posible deberá evitarse el uso de melfalán durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En casos individuales, deberá balancearse el riesgo potencial para el feto frente al beneficio esperado para la madre.

Lactancia

Se desconoce si melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Las madres que reciben melfalán no deben amamantar.

Fertilidad

Melfalán provoca supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, lo que da lugar a amenorrea en un gran número de pacientes.

Hay evidencia procedente de algunos estudios en animales de que melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis (ver sección 5.3). En consecuencia, es posible que melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en los pacientes varones.

Se recomienda que los hombres que reciben tratamiento con melfalán no procreen durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo, y que consulten sobre la preservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible a raíz del tratamiento con melfalán.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos relativos a los efectos del tratamiento con melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En función del perfil farmacológico, no se prevén tales efectos. Al asesorar a los pacientes tratados por enfermedades malignas se recomienda considerar su estado general de salud.

4.8 Reacciones adversas

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

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

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

De frecuencia no conocida: leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4), segunda neoplasia primaria (ver sección 4.4.)

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Muy frecuentes: depresión de la médula ósea causante de leucopenia, trombocitopenia, neutropenia y anemia

Raros: anemia hemolítica

Se ha observado un aumento en la tasa de toxicidades hematológicas, particularmente neutropenia y trombocitopenia, en pacientes de edad avanzada recién diagnosticados de mieloma múltiple, tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona (ver sección 4.4.)

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)

Con poca frecuencia se han notificado reacciones alérgicas al melfalán, tales como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico, tras la administración inicial o subsiguiente, particularmente después de la administración intravenosa. En casos raros también se ha notificado parada cardíaca asociada a dichos acontecimientos.

Trastornos vasculares

De frecuencia no conocida: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

Se ha asociado trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con el uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona, y en menor medida, melfalán con lenalidomida y prednisona (ver secciones 4.2 y 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: neumonía intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo casos mortales)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis a dosis altas

Raros: estomatitis a dosis convencional

La incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis se constituye en toxicidad limitante de la dosis en los pacientes a los que se administran dosis altas de melfalán intravenoso asociado con trasplante autólogo de médula ósea. El tratamiento previo con ciclofosfamida parece reducir la severidad del daño gastrointestinal inducido por el melfalán en dosis altas, y debe consultarse información detallada en la literatura.

Trastornos hepatobiliares

Raros: Trastornos hepáticos que van desde anomalías en las pruebas de función hepática a manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia; enfermedad venooclusiva tras el tratamiento con dosis altas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: alopecia a dosis altas

Frecuentes: alopecia a dosis convencional

Raros: erupciones maculopapulares y prurito (ver Trastornos del sistema inmunológico)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Inyección, tras perfusión en extremidad aislada:

Muy frecuentes: atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, elevada creatinfosfoquinasa en sangre

Frecuentes: síndrome compartimental

De frecuencia desconocida: necrosis muscular, rabdomiólisis

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: se ha observado elevación temporal significativa de la urea en sangre en las etapas tempranas del tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma con daño renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

De frecuencia no conocida: azoospermia, amenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: sensación subjetiva y transitoria de calor y/u hormigueo, pirexia

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Los efectos inmediatos de sobredosis intravenosa aguda son náuseas y vómitos. También puede producirse daño a la mucosa gastrointestinal, y se han notificado casos de diarrea, en ocasiones hemorrágica, tras una sobredosis. El principal efecto tóxico es la supresión de la médula ósea, que provoca leucopenia, trombocitopenia y anemia.

De ser necesario deben implementarse medidas generales de soporte, junto con transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas, y se considerará la posibilidad de hospitalización, protección antibiótica y el empleo de factores de crecimiento hematológicos.

No existe un antídoto específico. Los recuentos sanguíneos deberán controlarse de cerca durante al menos cuatro semanas después de la sobredosis, hasta que haya evidencia de recuperación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción del melfalán oral es sumamente variable con respecto al tiempo hasta la primera aparición del fármaco en plasma y a la concentración plasmática máxima.

En estudios de biodisponibilidad absoluta del melfalán, la biodisponibilidad absoluta media fue de 56 a 85 %. Puede utilizarse administración intravenosa para evitar la variabilidad en la absorción asociada con el tratamiento mieloablativo.

Distribución

Melfalán se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, con un porcentaje de unión de un 69 % a un 78 %. Hay evidencia de que la unión a proteínas es lineal en el rango de concentraciones plasmáticas que habitualmente se alcanzan en el tratamiento con dosis estándar, pero la unión puede ser dependiente de la concentración en las concentraciones observadas en el tratamiento con dosis altas. La albúmina sérica es la principal proteína de unión y representa alrededor del 55 al 60 % de la unión, y un 20 % se une a la α 1-glicoproteína ácida. Además, estudios de unión del melfalán han revelado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con las proteínas plasmáticas.

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

En 28 pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal mediante perfusión de 2 a 20 minutos de duración, los volúmenes de distribución medios en estado de equilibrio y en el compartimento central fueron, respectivamente, de 40,2 ± 18,3 litros y de 18,2 ± 11,7 litros.

Melfalán muestra una penetración limitada de la barrera hematoencefálica. Varios investigadores han tomado muestras de líquido ceforraquídeo, sin encontrar niveles mensurables del fármaco. En un estudio único de dosis altas en niños se observaron concentraciones bajas (~10 % de las concentraciones plasmáticas).

Biotransformación

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

Eliminación

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

En 8 pacientes tratados con una única dosis en bolo de 0,5 a 0,6 mg/kg de peso corporal, se notificaron semividas iniciales y terminales combinadas 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, y se alcanzaron niveles máximos a los 60 y 105 minutos, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 ± 6 minutos al añadir melfalán al suero de los pacientes *in vitro* (37 °C), lo que sugiere que la degradación espontánea, más que el metabolismo enzimático, puede ser el determinante principal de la semivida del fármaco en el ser humano.

Tras la administración de una perfusión de dos minutos de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso corporal) a 10 pacientes con cáncer de ovario o mieloma múltiple, las semividas inicial y terminal combinadas fueron, respectivamente, 8,1 ± 6,6 minutos y 76,9 ± 40,7 minutos. Se registró una eliminación media de 342,7 ± 96,8 ml/min.

En 15 niños y 11 adultos tratados con altas dosis de melfalán por vía intravenosa (140 mg/m² de área de superficie corporal), con diuresis forzada, la media de las semividas inicial y terminal fue de 6,5 ± 3,6 minutos y 41,4 ± 16,5 minutos, respectivamente. Se registraron semividas medias iniciales y terminales de 8,8 ± 6,6 min y de 73,1 ± 45,9 min en 28 pacientes con diversas neoplasias malignas, tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal mediante una perfusión de 2 a 20 minutos de duración. La media de eliminación fue 564,6 ± 159,1 ml/min.

Tras la perfusión hipertérmica (39 °C) en extremidad inferior con 1,75 mg/kg de peso corporal, la media de las semividas inicial y terminal fue $3,6 \pm 1,5$ minutos, y $46,5 \pm 17,2$ minutos, respectivamente, en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado. Se registró una eliminación media de $55,0 \pm 9,4$ ml/min.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal

La eliminación de melfalán puede verse disminuida en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se ha demostrado correlación entre la edad y la eliminación del melfalán, ni con la semivida de eliminación terminal del melfalán (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenia

Melfalán es mutagénico en animales.

Toxicidad para la reproducción

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 embrietales 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 hepatocela. 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 embriotalidad (30 %), pero ninguna anomalía fetal (ver sección 4.6).

Estudios de fertilidad

En ratones, melfalán administrado en forma intraperitoneal en una dosis de 7,5 mg/kg mostró efectos sobre la reproducción atribuibles a citotoxicidad en etapas específicas de las células germinales masculinas, e indujo mutaciones letales dominantes y translocaciones hereditarias en las células germinales postmeióticas, particularmente en las espermátidas en etapa media a tardía.

Las hembras recibieron melfalán a niveles de exposición clínicamente relevantes, y posteriormente fueron alojadas con un macho no tratado durante la mayor parte de su vida reproductiva. Se produjo una reducción significativa en el tamaño de las camadas en el primer intervalo después del tratamiento, seguido de una recuperación casi completa. Posteriormente, se observó una disminución gradual en el tamaño de las camadas. En forma simultánea se observó un descenso en la proporción de hembras productivas, que se asoció con una reducción inducida en la cantidad de folículos pequeños (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 post-espermatogonias, 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 μ M) 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 μ g/placa y

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.

Carcinogenicidad

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo liofilizado

Povidona K12

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Disolvente

Citrato de sodio anhidro

Propilenglicol

Etanol

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Melfalán medac no es compatible con soluciones para perfusión que contienen dextrosa, y se recomienda utilizar EXCLUSIVAMENTE solución de cloruro de sodio al 0,9 % p/v para perfusión intravenosa.

6.3. Periodo de validez

Vial cerrado: 2 años

Una vez reconstituido, el medicamento debe ser utilizado de inmediato. Se deberá desechar toda cantidad no utilizada.

Periodo de validez después de la reconstitución:

La estabilidad química y física en uso es limitada, y la solución debe ser preparada inmediatamente antes de usar. La solución reconstituida (5 mg/ml) deberá ser transferida a la bolsa de perfusión en menos de 30 minutos, y la solución diluida deberá administrarse por completo en el plazo de 1,5 hora después de la reconstitución.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la utilización son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo: Vial transparente de vidrio tipo I (15 ml) con tapón de tipo iglú de goma de bromobutilo de 20 mm, de color gris, y cápsulas de aluminio tipo «flip off» de 20 mm, de color celeste.

Disolvente: Vial transparente de vidrio tipo I (15 ml) con tapón de goma de bromobutilo de 20 mm, de color gris, y cápsula de aluminio tipo «flip off» de 20 mm, de color azul oscuro.

Tamaño del envase: Envase único con 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones

Melfalán ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO QUE DEBE UTILIZARSE BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE DICHOS AGENTES. Se debe tener precaución durante la manipulación y la preparación. Se recomienda el uso de guantes y otras prendas de protección para evitar el contacto con la piel.

Manipulación segura de Melfalán medac

La manipulación de las formulaciones de Melfalán deberá ajustarse a las directrices para la manipulación de fármacos citotóxicos.

Preparación de Melfalán medac polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

Melfalán medac solución inyectable y para perfusión debe prepararse a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), reconstituyendo el polvo liofilizado con el disolvente proporcionado.

Es importante que tanto el polvo liofilizado como el disolvente proporcionado estén a temperatura ambiente antes de iniciar la reconstitución. Entibiar el diluyente en la mano puede facilitar la reconstitución. Se deberá añadir rápidamente 10 ml de este vehículo como cantidad única en el vial que contiene el polvo liofilizado, e inmediatamente se deberá sacudir vigorosamente (durante un mínimo de 120 segundos) hasta obtener una solución transparente, de incolora a marrón claro, sin partículas visibles. Cada vial deberá reconstituirse individualmente de esta forma. La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg/ml de melfalán, y tiene un pH de aproximadamente 6,5.

La solución reconstituida debe ser transparente, y prácticamente sin partículas visibles.

La solución de Melfalán medac tiene una estabilidad limitada, y se la debe preparar inmediatamente antes de utilizar. Toda solución no utilizada después de una hora deberá desecharse conforme a las directrices habituales para la manipulación y eliminación de fármacos citotóxicos.

Si se observan turbidez o cristalización visibles en la solución para perfusión ya diluida, la solución deberá desecharse.

La solución reconstituida no debe refrigerarse, ya que esto producirá precipitación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85961

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

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022