

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene clorhidrato de melfalán equivalente a 50 mg de melfalán.

Después de la reconstitución con 10 ml del disolvente, la solución resultante contiene 5 mg/ml de melfalán.

Excipientes con efecto conocido

Una vez reconstituido, cada vial contiene 0,52 ml (410 mg) 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: Pastel o polvo de color blanco a blanquecino

Disolvente: Solución transparente e incolora (10 ml)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melfalán está destinado al tratamiento mediante perfusión arterial regional de:

- melanoma maligno localizado de las extremidades;
- sarcoma localizado de los tejidos blandos de las extremidades.

Melfalán se puede utilizar en dosis intravenosas convencionales en el tratamiento de:

- mieloma múltiple: en monoterapia o en combinación con otros agentes citotóxicos;
- cáncer de ovario avanzado solo o en combinación con otros agentes citotóxicos (ver sección 5.1).

Melfalán se puede utilizar en dosis altas por vía intravenosa en el tratamiento de:

- mieloma múltiple (ver sección 5.1);
- neuroblastoma avanzado en niños (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

General

Dado que el melfalán puede inhibir fuertemente la médula ósea, durante el tratamiento deben realizarse hemogramas completos (determinaciones de hemoglobina, recuento de leucocitos y recuento de plaquetas) y retrasar o reducir la dosis según sea necesario (ver sección 4.4).

Eventos tromboembólicos

Se deberá administrar tromboprolifaxis 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.

Forma de administración

Melfalán es solo para uso intravenoso, excepto en casos en los que está indicada la perfusión regional arterial.

Para la reconstitución y posible dilución de Melfalán, ver sección 6.6.

Si aparece en la solución reconstituida o diluida cualquier turbidez visible o cristalización, la preparación debe ser desechada o debe suspenderse la administración continua. Los restos deben eliminarse (ver sección 6.6).

Cuando se administre Melfalán, se debe tener precaución para evitar una eventual administración extravasal ya que esto puede causar daño tisular local (ver también sección 4.4). Por esta razón, el agente no debe inyectarse directamente en un vaso periférico. Se recomienda que Melfalán para perfusión (posiblemente diluido) se administre lentamente a través de un conector en el tubo de una perfusión de alta velocidad.

Cuando no sea posible la inyección directa en una perfusión de alta velocidad, Melfalán se puede administrar después de la dilución con el líquido de perfusión.

En casos de acceso deficiente a los vasos periféricos, se debe considerar el uso de una vía venosa central (ver también sección 4.4).

Se debe consultar la literatura para la técnica de perfusión arterial regional.

Para dosis altas de melfalán por perfusión intravenosa, con o sin terapia de rescate de células madre hematopoyéticas, se recomienda la administración a través de una vía venosa central.

Cuando se administre por vía intravenosa, proteger al paciente del contacto externo con Melfalán (ver sección 4.4).

Posología en Adultos

Mieloma múltiple

Melfalán se ha utilizado de forma intermitente solo, o en combinación con otros agentes citotóxicos, a dosis que varían entre 8-30 mg/m² 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/m² 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.

Los regímenes a dosis altas generalmente emplean una dosis única intravenosa de entre 100 - 200 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg peso corporal), aunque el rescate de médula ósea autólogo se vuelve esencial tras dosis superiores a 140 mg/m² de área de superficie corporal. En caso de insuficiencia renal, la dosis se debería reducir un 50%.

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

Carcinoma de ovario

Cuando melfalán se administra por vía intravenosa como monoterapia en el tratamiento del cáncer de ovario, a menudo se utiliza una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m² 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/m² de área de superficie corporal) a intervalos de 4 a 6 semanas.

Melanoma maligno

Perfusión

Se ha empleado melfalán 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

Perfusión

Se ha utilizado melfalán en perfusión hipertérmica regional en el manejo de todos los estadios de sarcoma de tejidos blandos localizados, habitualmente en combinación con cirugía.

Melfalán también se ha administrado con actinomicina D.

Se debería consultar la literatura científica para los detalles de dosificación.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Melfalán rara vez está destinado a niños en la dosis convencional. No se pueden dar pautas de dosificación.

Neuroblastoma infantil

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 melfalán 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 melfalán en pacientes de edad avanzada es limitada. Por lo tanto, hay que asegurarse del adecuado estado funcional y orgánico antes de utilizar melfalán a dosis altas en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

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

Cuando se emplea melfalán a dosis intravenosas convencionales (de 8 a 40 mg/m² 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.

Se ha usado con éxito melfalán a dosis elevadas con rescate de células progenitoras hematopoyéticas incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal.

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca, ya que también pueden tener depresión de la médula ósea debido a la uremia. Entonces puede ser necesaria una reducción de la dosis.

En pacientes con mieloma con daño renal, se ha observado un aumento significativo transitorio de los niveles de urea en sangre al comienzo del tratamiento con melfalán.

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

General

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.

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. La administración y manipulación de melfalán deben realizarse de acuerdo con las Directrices sobre citostáticos (ver sección 6.6).

Administración parental

Los ojos, la piel y las membranas mucosas del paciente deben protegerse del contacto con la solución de melfalán para perfusión o sus diluciones; sin embargo, el paciente no debe alarmarse innecesariamente por las medidas tomadas.

El cuerpo, la ropa y la ropa de cama del paciente deben protegerse con una capa de material absorbente sobre una capa impermeable.

Cuando se administre melfalán, se debe tener cuidado para evitar una eventual administración extravasal ya que esto puede causar daño tisular local (ver sección 4.2). Se recomienda administrar la solución inyectable de melfalán inyectándola lentamente en una solución intravenosa de alta velocidad, perfusión a través de un puerto de inyección limpio o a través de una vía venosa central.

Administración parenteral de altas dosis de melfalán

Dados los riesgos y los cuidados de apoyo necesarios, la administración de altas dosis de melfalán sólo debe realizarla especialistas con experiencia, en centros especializados con las instalaciones adecuadas. Antes de administrar una dosis alta de melfalán, debe establecerse que el paciente se encuentra en estado de forma y de órganos satisfactorios.

Se debe considerar la posibilidad de administrar antibióticos profilácticos y hemoderivados a pacientes que reciben dosis altas de melfalán.

Vigilancia

Melfalán debe administrarse con precaución a pacientes tratados recientemente con radioterapia u otros agentes citotóxicos debido al riesgo de aumento de la toxicidad de la médula ósea.

Dado que el melfalán puede ser un potente inhibidor de la médula ósea, se deben realizar con frecuencia hemogramas completos (mediciones de hemoglobina, recuento de leucocitos y recuento de plaquetas) durante el tratamiento y la dosis debe retrasarse o reducirse si es necesario (ver sección 4.2).

La administración de melfalán debe interrumpirse temporalmente si el número de leucocitos y / o plaquetas disminuye de manera anormal, ya que el número de leucocitos y plaquetas puede continuar disminuyendo durante algún tiempo después de interrumpir el tratamiento.

La toxicidad limitante de la dosis en pacientes que reciben altas dosis de melfalán intravenoso en combinación con terapia de rescate de células madre hematopoyéticas está determinada por la incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis. Se ha demostrado que el tratamiento previo con ciclofosfamida reduce la gravedad del daño gastrointestinal inducido por dosis altas de melfalán.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, que también pueden tener supresión urémica de la médula ósea. Por tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2) y estos pacientes deben ser monitorizados de cerca.

Se ha observado una elevación significativa temporal de la urea en sangre en las primeras etapas del tratamiento en pacientes con mieloma con daño renal.

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

Carcinogenicidad (segunda neoplasia maligna primaria)

Leucemia mieloide aguda (AML) y síndromes mielodisplásicos (MDS)

Se ha informado que el melfalán, así como otros agentes alquilantes, son leucemogénicos, especialmente en pacientes de edad avanzada después de una terapia de combinación prolongada y radioterapia. Ha habido informes de leucemia aguda después del tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de crioglobulina y cáncer de ovario.

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

Antes del inicio del tratamiento, se debe sopesar el riesgo leucemogénico (LMA y SMD) con el beneficio terapéutico potencial, 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. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, los médicos deben examinar al paciente en todo momento mediante las mediciones habituales para garantizar la detección precoz del cáncer e iniciar el tratamiento si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha asociado con el desarrollo de una segunda neoplasia maligna primaria (SPM). En particular, el melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor grado, en combinación con talidomida y prednisona, se ha asociado con un mayor riesgo de SPM sólido en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Antes de iniciar el tratamiento con melfalán, deben considerarse cuidadosamente otros factores de riesgo como las características del paciente (p. Ej., Radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgo ambientales (p. Ej., Consumo de tabaco) del paciente individual.

Complicaciones tromboembólicas

El uso de melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales de trombosis, se deben considerar medidas profilácticas antitrombóticas (ver secciones 4.2 y 4.8).

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Etanol

Este medicamento contiene 410 mg de alcohol (etanol) por vial, lo que equivale a 0,52 ml. La cantidad en 10 ml de este medicamento equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

Una dosis de 50 mg de este medicamento administrada a un adulto que pesa 70 kg daría lugar a una exposición a 6 mg / kg de etanol, lo que puede provocar un aumento de la concentración de alcohol en sangre (BAC) de aproximadamente 0,96 mg / 100 ml.

Propilenglicol

Este medicamento contiene 0,6 ml de propilenglicol en cada vial..

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

Si es posible, debe evitarse el uso combinado de ácido nalidíxico y melfalán. 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

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 confiables hasta tres meses después de la finalización del tratamiento.

Embarazo

No existen datos del uso de melfalán en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los seres humanos, pero debido a 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. No se recomienda el uso de melfalán durante el embarazo y, en cada caso individual, se deben sopesar los posibles beneficios del tratamiento frente a los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Las madres que reciben melfalán no deben amamantar (ver sección 4.3).

Fertilidad

El 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 el melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis (ver sección 5.3). En consecuencia, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en los pacientes varones.

Se recomienda que pidan asesoramiento sobre la preservación de espermatozoides antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre el efecto del tratamiento con melfalán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Según el perfil farmacológico, no se prevé tal efecto. Al aconsejar a los pacientes tratados por una enfermedad maligna, se recomienda tener en cuenta su estado de salud general.

4.8 Reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencias:

Muy frecuentes $\geq 1/10$,

frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$,

raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$,

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 (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4) segunda neoplasia maligna primaria (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea que lleva a neutropenia, 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 fatales)
Trastornos gastrointestinales ²	Muy frecuentes	A dosis altas: 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 ²
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 ³	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 ⁴
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	azoospermia, amenorrea
Trastornos vasculares ⁵	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 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 cardíaca en raras ocasiones asociada a dichos eventos.
2. Solo con perfusión de melfalán.
3. Sólo con la perfusión de melfalán después de la administración de la perfusión regional en la extremidad.
4. Se ha visto un aumento temporal significativo de urea en sangre de forma frecuente en estadios tempranos de la terapia con melfalán en pacientes con mieloma y daño renal.
5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas al uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, a melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Los efectos 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

Como no existe un antídoto conocido, los recuentos sanguíneos deben controlarse de cerca durante al menos cuatro semanas después de la sobredosis hasta que se produzca la recuperación.

Se deben tomar medidas de apoyo generales junto con transfusiones de sangre y plaquetas adecuadas. Se debe considerar la hospitalización, la protección antibiótica y el uso de factores de crecimiento hematológicos.

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

El melfalán es un derivado aromático de mostaza nitrogenada con actividad alquilante bifuncional. La formación de intermediarios del carbono 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

Absorción

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.

Distribución

Administración parental

El melfalán se une del 69 al 78% a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas es lineal en el rango de concentraciones plasmáticas que normalmente se alcanzan con la terapia de dosis estándar. La unión se vuelve dependiente de la concentración con la terapia de dosis alta. El melfalán se une aproximadamente del 55 al 60% a la albúmina sérica y el 20% se une a la glucoproteína ácida 1. Además, los estudios de unión al melfalán revelaron la existencia de un componente irreversible atribuido a la reacción de alquilación con proteínas plasmáticas.

Tras la administración de una perfusión de dos minutos de dosis que oscilan entre 5 y 23 mg / m² 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 medios de distribución en el estado estacionario fueron y en el compartimento central 29 litros y 12 litros respectivamente.

En 28 pacientes con diversas neoplasias, a los que se les administraron dosis de entre 70 y 200 mg / m² de superficie corporal por perfusión de 2 a 20 minutos, los volúmenes medios de distribución en el estado estacionario y en el compartimento central fueron de 40 litros y 18 litros, respectivamente.

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, 2,9 litros y 1,1 litros.

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

Biotransformación

La hidrólisis química del melfalán a monohidroximelfalán y dihidroxi melfalán es la vía metabólica más importante en humanos. Estos metabolitos son inactivos.

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

Administración parental

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 8 y 108 minutos, respectivamente. Tras la inyección de melfalán, se detectó monohidroximelfalán y dihidroximelfalán en el plasma de los pacientes, alcanzándose niveles máximos a los 60 minutos y 105 minutos, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 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.

Tras la administración de una perfusión de 2 min de duración de dosis comprendidas entre 5 y 23 mg/m² 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 minutos y de 80 minutos. Se registró un aclaramiento medio de 345 ml/min.

En 15 niños y 11 adultos a los que se administró melfalán *i.v.* a dosis altas (140 mg/m² de área de superficie corporal) con diuresis forzada, las semividas medias inicial y terminal resultaron ser 7 minutos y 42 minutos, respectivamente. Se registraron unas semividas medias inicial y terminal de 8 minutos y 80 minutos, respectivamente, en 28 pacientes con varios cánceres a los que se administraron dosis de entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal como perfusiones de 2 a 20 minutos de duración. El aclaramiento medio fue de 345 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 7 min, y de 42 min, respectivamente, en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado. Se registró un aclaramiento medio de 55 ml/min.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal

La eliminación del 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

Mutagenicidad

El melfalán es un agente citostático y, como tal, no se ha estudiado ampliamente en estudios preclínicos. Sin embargo, se ha demostrado que causa mutagenicidad in vitro y daño cromosómico in vivo. En las secciones 4.4 y 4.6 se proporcionan datos clínicos sobre la toxicidad potencial del melfalán.

Toxicidad para la reproducción y fertilidad

El melfalán fue teratógeno en ratas tras la exposición a dosis únicas en estudios de toxicidad reproductiva. En estudios de toxicidad reproductiva con dosis repetidas, el melfalán fue tóxico y provocó malformaciones congénitas, muerte intrauterina, retraso del crecimiento y desarrollo interrumpido.

Una dosis única de melfalán en ratones macho provocó citotoxicidad y alteraciones cromosómicas en los espermatozoides. En ratones hembra se observó una reducción del número de crías de la camada. Tras la recuperación, el número de crías por camada también se redujo con el tiempo, lo que se relacionó con una reducción del número de folículos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo liofilizado

Povidona

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Disolvente

Etanol, (96 por ciento)

Citrato sódico anhidro

Propilenglicol (E-1520)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Tras la reconstitución y la dilución:

Tras la reconstitución y la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física durante una hora y 15 minutos a 25 °C. Por tanto, el tiempo total desde la reconstitución y la dilución hasta terminar la perfusión no debe superar una hora y 15 minutos.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato después de la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se debe refrigerar ya que esto causará precipitación.

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:

Vial de vidrio transparente de Tipo I con tapón de goma laminada flurotec y aluminio con un sello flip off.
Tamaño del paquete: 50 mg por vial.

Disolvente:

Vial de vidrio transparente de Tipo I con tapón de goma laminada flurotec y aluminio con un sello flip off.
Tamaño del envase: 10 ml por vial.

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

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

Preparación de melfalán

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

Reconstitución:

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 aproximadamente 1 minuto) hasta obtener una solución transparente, sin partículas visibles. Cada vial deberá reconstituirse individualmente de esta forma. La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg por ml de melfalán anhidro y tiene un pH de aproximadamente 6,0 a 7,0.

Tamaño del frasco	Volumen de diluyente que se agregará al vial	Volumen disponible aproximado	Concentración nominal por ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

La solución reconstituida no debe refrigerarse ya que esto provocará precipitación.

Mezcla

Extraer inmediatamente la solución reconstituida con una concentración de 5 mg / ml de melfalán anhidro del vial reconstituido y añadir con una jeringa nueva de 10 ml a una bolsa de perfusión que contiene una perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%. Mezcle bien esta solución diluida mediante rotación manual para obtener una concentración nominal de 0,45 mg / ml de melfalán anhidro.

Volumen reconstituido para agregar en la bolsa de perfusión.	Volumen de perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9%	Volumen disponible aproximado	Concentración nominal por ml
10 ml (50mg)	100 ml	110 ml	0.45 mg/ml

Tras la reconstitución y la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física durante una hora y 15 minutos a 25 °C. Por tanto, el tiempo total desde la reconstitución y la dilución hasta terminar la perfusión no debe superar una hora y 15 minutos.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato después de la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se debe refrigerar ya que esto causará precipitación.

Melfalán 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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarbis Farma S.L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2021

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