

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melfalán Hikma 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.

Cada vial de disolvente contiene 10 ml de disolvente.

Cada ml de solución reconstituida contiene 5 mg de melfalán.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de disolvente contiene 0,4 g de etanol y 6,3 g de propilenglicol.

Cada vial de disolvente contiene 47 mg de sodio (2,04 mmol).

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 de color blanco a blanquecino.

Disolvente: Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Melfalán, en dosis intravenosas convencionales está indicado en el tratamiento de- mieloma múltiple y cáncer de ovario avanzado.
- Melfalán, en dosis altas por vía intravenosa está indicado, con o sin trasplante de células madres hematopoyéticas, para el tratamiento de mieloma múltiple y- neuroblastoma avanzado en niños.
- Melfalán, mediante perfusión arterial regional, está indicado para el tratamiento de melanoma maligno localizado de las extremidades y sarcoma localizado de los tejidos blandos de las extremidades.

Para las indicaciones de arriba, melfalán puede administrarse solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

4.2 Posología y forma de administración

Melfalán únicamente debe ser prescrito por médicos especialista 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

Administración parenteral:

Melfalán es para uso intravenoso y exclusivamente perfusión arterial regional. Melfalán no deber ser usado sin el rescate hematopoyético con células madre en dosis por encima de 140 mg/m².

Mieloma múltiple: Melfalán se administra de forma intermitente bien solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos. También se ha incluido la administración de prednisona en un número de regímenes. Cuando se utiliza en monoterapia, la posología intravenosa característica 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 ese periodo.

Los tratamientos con dosis altas, generalmente utilizan dosis únicas intravenosas comprendidas entre 100 y 200 mg/m² de área de superficie corporal (aproximadamente entre 2,5 y 5,0 mg/kg de peso corporal), aunque el rescate hematopoyético con células madres se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m² de área de superficie corporal. 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) 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 que incluyen 100 y 240 mg/m² de área superficie corporal (a veces divididas en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto el rescate hematopoyético con células madre, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos.

Melanoma Maligno: Se ha utilizado melfalán 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 bibliografía 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 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 empleado melfalán en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con la 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.

Niños y adolescentes

Melfalán, a la dosis convencional, está indicado solo en raras ocasiones en niños no pudiéndose establecer unas pautas de dosificación.

En neuroblastoma infantil, se ha administrado melfalán en altas dosis junto el rescate hematopoyético con células madres, pudiéndose emplear pautas de posología basadas en el área de superficie corporal como en el caso de los adultos.

Pacientes de edad avanzada

Aunque melfalán se utiliza frecuentemente en ancianos a la dosis convencional, no existe una información específica relativa a la administración a este subgrupo de pacientes.

La experiencia en el empleo de dosis altas 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 de edad avanzada que reciben melfalán intravenoso. Se recomienda que se continúe con la actual práctica

de ajuste de dosis basada en las condiciones generales del paciente y en el grado de mielodepresión que se alcanza durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

La eliminación del melfalán, aunque variable, puede verse disminuido en insuficiencia renal.

Cuando se administra melfalán a dosis intravenosas convencional (16-40 mg/m² de área superficie corporal), se recomienda disminuir la dosis inicial en un 50%, y la posología posterior debe establecerse de acuerdo al grado de depresión 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 madres 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.

Dosis altas de melfalán junto con el rescate hematopoyético con células madres se ha utilizado con éxito incluso en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal en fase terminal.

Debe consultar la bibliografía para más detalle.

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

Inyección/perfusión

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 inyectable 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%). Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Una vez diluido en una solución de perfusión, melfalán presenta una estabilidad reducida y la velocidad de degradación aumenta rápidamente por el incremento de la temperatura. Cuando 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 alta de melfalán con o sin trasplante de médula ósea autólogo.

En caso de perfusión regional arterial, se debe consultar la bibliografía para encontrar una detallada metodología.

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

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 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.

Melfalán puede causar daño tisular local, para evitar una eventual administración extravasal, se debe evitar la administración por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda administrar melfalán inyectándolo lentamente en una solución intravenosa de alta velocidad a través de un puerto de inyección limpio o a través de una vía venosa central.

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.

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

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. Para el cáncer de ovario, se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales.

Manipulación segura de Melfalán

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.

Vigilancia

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.

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, debe consultar la literatura para más detalles.

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 tromboprolifaxis 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

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). Ver en la sección 4.8 información sobre la elevación de urea en sangre. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados de cerca para detectar signos/señales de sobredosis.

Población pediátrica

No existe suficiente experiencia en niños. La posología recomendada no ha sido establecida (ver sección 4.2).

Mutagenicidad

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

Carcinogenicidad (segunda neoplasia maligna primaria)

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

Se ha informado que el melfalán, así como otros agentes alquilantes, es leucemogénico. Ha habido informes de leucemia aguda después del tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de crioaglutinina 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.

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

Este medicamento contiene 2,04 mmol (47 mg) de sodio por vial de disolvente, equivalente al 2,4 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Este medicamento contiene 5% de etanol (alcohol), es decir, hasta 0,4 g por vial de disolvente equivalente a 10 ml de cerveza o 4,2 ml de vino. Nocivo para quienes sufren de alcoholismo. A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene 6,3 g de propilenglicol por vial de disolvente.

La administración conjunta con cualquier sustrato de alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede inducir efectos adversos en niños menores de 5 años.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche materna. Por tanto, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo 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

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

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

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.

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 mujeres en edad fértil

Al igual que con todos los tratamientos con citotóxicos, las pacientes mujeres que utilizan melfalán deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y confiables hasta seis meses después de la finalización del tratamiento. Debe evitarse el uso de anticonceptivos hormonales en el cáncer de ovario.

Embarazo

No existen datos o estos son limitados sobre el 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.

Debe evitarse el uso de melfalán siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso en particular, los riesgos potenciales para el feto se deben sopesarse frente al beneficio esperado para la madre.

Lactancia

Se desconoce si el melfalán o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Debido a sus propiedades mutagénicas, melfalán está contraindicado en la lactancia (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.

Por lo tanto, se recomienda a los hombres que están siendo tratados con melfalán que no intenten concebir un hijo durante el tratamiento ni durante los 3 meses siguientes del tratamiento y asesorarse acerca de la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia 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

Para este medicamento 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).

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Frecuencia	Efectos adversos
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Leucemia mieloide aguda secundaria (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), segunda neoplasia maligna primaria (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea que se manifiesta como leucocitopenia, trombocitopenia y anemia
	Raras	Anemia hemolítica ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo) ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes fatales)
Trastornos gastrointestinales	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
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 (después administración parenteral de la para perfusión regional en la extremidad)	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 ³
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Azoospermia y amenorrea (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	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. 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.
2. Se han notificado reacciones alérgicas al melfalán tales como urticaria, edema, erupciones de la piel y shock anafiláctico de forma poco frecuente tras la dosis inicial o subsecuente, particularmente

después de la administración intravenosa. También se ha notificado parada cardíaca en raras ocasiones asociada a dichos eventos.

3. 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.

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

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.

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.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

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.

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 otra enfermedad tumoral (melanoma maligno avanzado), los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y en el compartimento central fueron, respectivamente, 2,87 ± 0,8 litros y 1,01 ± 0,28 litros.

Melfalán muestra una penetración limitada de la barrera hematoencefálica. Varios investigadores han tomado muestras de líquido cefalorraquídeo, 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

Datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que la degradación espontánea en vez del metabolismo enzimático es el determinante principal de la semivida del fármaco en el 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 ± 1,5 minutos, y 46,5 ± 17,2 minutos, respectivamente, en 11 pacientes con melanoma maligno avanzado. Se registró una eliminación media de 55,0 ± 9,4 ml/min

Poblaciones de pacientes especiales

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).

Insuficiencia renal

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

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 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 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 embriofetalidad (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 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.

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

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Disolvente

Citrato de sodio

Etanol

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 solución para perfusión de cloruro sódico del 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 2 años

Tras la reconstitución y la dilución: Una vez reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. La solución reconstituida que no se utilice debe desecharse. La solución reconstituida no debe ser guardada en el frigorífico ya que la sustancia activa puede precipitar. El melfalán tiene una estabilidad limitada y su descomposición aumenta rápidamente a medida que aumenta la temperatura.

Solución reconstituida y diluida para perfusión: el tiempo total transcurrido desde la preparación de la solución inyectable a la finalización de la perfusión no debe sobrepasar 1,5 horas.

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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No refrigerar. Para más información sobre las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de Tipo I con tapón de goma de clorobutilo y aluminio con un sello flip off.

Envase único con 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente.

El vial de polvo contiene 50 mg de melfalán.

El vial con disolvente contiene 10 ml de disolvente para reconstituir el polvo.

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 DICHS AGENTES.

Deben observarse los procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos citotóxicos:

- Los empleados deben ser instruidos en la reconstitución del medicamento.
- Las mujeres embarazadas deben ser excluidas de la manipulación de este medicamento.
- El personal debe usar ropa protectora adecuada con máscaras faciales, gafas de seguridad y guantes al reconstituir la preparación.
- Todo elemento utilizado para la administración o limpieza, incluidos los guantes, debe desecharse en contenedores de residuos para material contaminado a combustión a alta temperatura. Los residuos líquidos se pueden descargar con abundante agua.

En caso de contacto accidental con los ojos, debe realizarse inmediatamente una irrigación con cloruro sódico o grandes cantidades de agua y procurar atención médica lo antes posible. 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. La solución derramada debe limpiarse inmediatamente con una toalla de papel húmeda, la cual debe eliminarse de forma segura. Las superficies contaminadas deben lavarse con abundante agua.

Preparación de melfalán polvo y disolvente para solución para perfusión

El polvo y disolvente para solución para perfusión deben ser preparados a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), reconstituyendo el polvo liofilizado con el disolvente-diluyente proporcionado.

Es importante que ambos polvo liofilizado y disolvente esten a temperatura ambiente antes de comenzar 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 1 minuto) 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 de melfalán presenta una estabilidad reducida y debe prepararse inmediatamente antes de su uso. La solución reconstituida que no se utilice debe desecharse siguiendo los procedimientos de manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

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

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8 A-B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2023

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