

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 50 mg de melfalán (como melfalán hidrocloreto).

Cada vial de disolvente contiene 10 ml de solvente.

Cada ml de solución reconstituida contiene 5 mg de melfalán.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de disolvente contiene: 0,4243 g de etanol y 6,2148 g de propilenglicol.

Cada vial de disolvente contiene 53,5 mg de sodio.

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 blanco a amarillo pálido.

Disolvente: Solución transparente incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Melfalán Zentiva, a la dosis intravenosa convencional, está indicado en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de ovario.
- Melfalán Zentiva, a dosis altas por vía intravenosa está indicado, con o sin trasplante de células madres hematopoyéticas, para el tratamiento de mieloma múltiple y neuroblastoma en la infancia.
- Melfalán Zentiva, administrado por perfusión regional arterial, está indicado en el tratamiento de melanoma maligno localizado de las extremidades y sarcoma localizado de 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

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona, deben recibir tromboprolifaxis, como mínimo durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente si existen otros factores de riesgo trombótico. La decisión de adoptar medidas profilácticas antitrombóticas debe tomarse después de llevar a cabo una valoración minuciosa de los factores de riesgo individuales de cada paciente (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

Posología

Administración parenteral

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)

Melfalán es para uso intravenoso y exclusivamente perfusión arterial regional. Melfalán no deber ser usado sin el rescate hematopoyético con células madres 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 cuatro 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 madres, 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 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 a la respuesta hematológica.

Para dosis intravenosas altas de melfalán (100 a 200 mg/m² de área superficie corporal), la necesidad de la reducción de la dosis depende del grado de insuficiencia renal, si las células madres hematopoyéticas son re-infundidas, y de la necesidad terapéutica. Melfalán no debería ser administrado sin el rescate hematopoyético con células madres 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 a altas dosis (por encima de 140 mg / m²) sin rescate hematopoyético con células madres no debe ser administrado 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.

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% p/v). 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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mielosupresión severa (leucocitos < 2.000 mm³, trombocitos < 50.000 / mm³).
- Melfalán no debe ser usado durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Melfalán es un agente citostático que pertenece al grupo general de los agentes alquilantes. Únicamente debe ser prescrito por médicos especialista con experiencia en el tratamiento de determinados tipos de

cáncer y ciertas alteraciones en la sangre. Al igual que con todas las dosis altas de quimioterapia, se deben tomar medidas para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

La inmunización utilizando una vacuna con microorganismos vivos puede causar infección en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con microorganismos vivos.

Melfalán puede producir lesión tisular local si tiene lugar una extravasación, por lo tanto, no debe administrarse por inyección directa en una vena periférica. Se recomienda que la solución de Melfalán se administre inyectando lentamente en una perfusión intravenosa de flujo rápido a través de un catéter o a través de una línea venosa central.

Teniendo en cuenta los riesgos y el nivel de cuidados requerido, la administración de dosis altas de Melfalán debe realizarse en centros especializados, con instalaciones adecuadas y por médicos expertos.

En pacientes que reciben altas dosis de melfalán, debe considerarse la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos y la administración de productos sanguíneos si es necesario.

Se debe asegurar un estado funcional y orgánico adecuado antes de utilizar altas dosis de melfalán. Melfalán no debe ser usado en dosis por encima de 140 mg/m² sin el rescate hematopoyético con células madres.

Trastornos hematológicos (monitorización)

Como melfalán es un potente agente mielosupresor, es esencial prestar una atención cuidadosa al control del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en médula ósea. Los recuentos sanguíneos pueden continuar disminuyendo una vez suprimido el tratamiento de forma que, al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente. Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia a la vista de la elevada toxicidad en médula ósea.

Insuficiencia renal

La eliminación del melfalán puede verse disminuida en pacientes con insuficiencia renal que también pueden tener supresión medular urémica. Por lo tanto, puede ser necesario una reducción de la dosis (ver sección 4.2). Ver sección 4.8 para elevación de urea en sangre. En pacientes con insuficiencia renal, los niveles de urea en sangre pueden elevarse temporalmente durante el tratamiento con melfalán y puede causar un supresión de la médula ósea. Por tanto, en estos pacientes, los niveles de urea en sangre deben ser cuidadosamente monitorizados.

Población pediátrica

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

Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

Carcinogenicidad (segundas neoplasias malignas primarias)

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

Mefalán puede producir leucemia en pacientes ancianos especialmente tras tratamiento combinado a largo plazo y radioterapia.

Antes de comenzar el tratamiento, siempre debe valorarse el riesgo leucemogénico (LMA y SDM) frente al posible beneficio terapéutico cuando se considere el empleo del melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona (ver sección 5.3), ya que se ha demostrado que estas combinaciones producen un aumento del riesgo de leucemia.

Antes y durante el tratamiento, los médicos deben examinar cuidadosamente a los pacientes en el contexto de los procedimientos de medición habituales para la detección temprana del cáncer y, si es necesario, iniciar el tratamiento.

En pacientes con carcinoma de ovario que fueron tratados con agentes alquilantes incluido el melfalán, mostraron un aumento significativo de leucemia aguda con respecto al grupo de tratamiento que no recibieron dichas sustancias.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes está asociado al desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP). En particular, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, la talidomida y la prednisona se asocian con un mayor riesgo de SNMP sólido en pacientes de edad avanzada con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.

Las características del paciente (por ejemplo, edad, origen étnico), indicaciones primarias y modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como factores de riesgo ambientales (por ejemplo, el consumo de tabaco) se deben evaluar antes de la administración de melfalán.

Anticoncepción

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple, no se recomiendan el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a otro método anticonceptivo fiable, como los progestágenos en monoterapia, por ejemplo los comprimidos con desogestrel, o a un método de barrera. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante 4-6 semanas después de interrumpir el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

Para hombres tratados con melfalán se recomienda evitar la concepción durante y hasta 6 meses después del tratamiento, y que soliciten asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, porque el melfalán podría provocar infertilidad irreversible.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 5 % de etanol (alcohol) en volumen final, que se corresponde con una cantidad de 424,3 mg por vial, lo que equivale a 4,79 ml de cerveza o 1,99 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.7).

Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. En caso de hipersensibilidad a esta sustancia la administración está contraindicada.

Este medicamento contiene 53,5 mg de sodio por vial, equivalente al 23 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos (ver sección 4.4).

La administración de ácido nalidíxico junto con melfalán en altas dosis por vía intravenosa ha producido muertes en niños a causa de enterocolitis hemorrágica.

Se han notificado en niños y adolescentes tratados con el régimen de busulfano-melfalán que la administración de melfalán puede tener una influencia en el desarrollo de toxicidades en las 24 horas después de la última administración de busulfano.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como en el caso del resto de quimioterapias citotóxicas, se deben tomar las adecuadas precauciones anticonceptivas cuando cualquiera de los miembros de la pareja está siendo tratado con melfalán.. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto.

Melfalán tiene un efecto mutagénico en el desarrollo de un embrión. Melfalán debe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cada caso debe valorarse el potencial riesgo para el feto frente al beneficio esperado para la madre.

Lactancia

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

Fertilidad

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

El melfalán tiene un efecto mutagénico en modelos animales; Se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco. 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 6 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 (ver sección 5.3).

Algunos estudios animales han puesto de manifiesto que melfalán puede tener un efecto indeseable en la espermatogénesis. Por ello, es posible que melfalán pueda causar a los pacientes masculinos esterilidad temporal o permanente.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Se desconoce si este medicamento tiene efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto no conduzca ni utilice maquinaria hasta comprobar como tolera este medicamento.

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	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	La leucemia aguda (ver también sección 5.3) puede ocurrir tras un período de latencia generalmente largo, especialmente en pacientes con una edad avanzada después de terapia combinada prolongada y radioterapia.
	Frecuencia no conocida	Leucemia mielógena aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Depresión de la médula ósea derivando en leucopenia, trombocitopenia y anemia.
	Raras	Anemia hemolítica 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

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Frecuencia	Reacciones adversas
		plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo) Reacciones alérgicas a melfalán como urticaria, edema, erupciones cutáneas y anafilaxia, tras la primera administración o tras dosis sucesivas, principalmente en pacientes a los que se administra por vía intravenosa. Raramente se han comunicado casos de paro cardíaco en asociación con estos eventos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Neumonía intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes de muertes).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis a altas dosis.
	Raras	Estomatitis a dosis normales. La alta incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis llega a limitar la dosis en pacientes tratados con altas dosis de melfalán por vía intravenosa cuando se ha realizado un trasplante autólogo de médula ósea. El pretratamiento con ciclofosfamida parece reducir la gravedad de la lesión gastrointestinal inducida por Melfalán a dosis elevadas. (Consultar la literatura para más detalles).
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia; Enfermedad veno-oclusiva del hígado tras tratamiento con altas dosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia a dosis elevadas.
	Frecuentes	Alopecia a dosis normales.
	Rara	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, creatina-quinasa sanguínea aumentada.
	Frecuentes	Síndrome compartimental.
	Frecuencia no conocida	Necrosis muscular, rabdomiolisis.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	En pacientes con daño renal se ha observado elevación significativa temporal de la urea en sangre en los estadios tempranos de tratamiento de mieloma con melfalán.

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Frecuentes	Azoospermia and Amenorrea (ver sección 4.4).
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Sensación de acaloramiento y/u hormigueo tras las administración de altas dosis de melfalán a través de un catéter venoso central.

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 aguda por vía intravenosa son las náuseas y los vómitos. También se pueden producir lesiones en la mucosa gastrointestinal habiéndose registrado diarrea, a veces hemorrágica, tras la sobredosificación. El principal efecto tóxico es depresión de la médula ósea que produce leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Deben tomarse medidas generales de soporte junto con transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas, considerándose la posibilidad de hospitalización, protección antibiótica y el empleo de factores de crecimiento hematológicos.

No existe un antídoto específico. El cuadro sanguíneo debe controlarse de cerca durante al menos 4 semanas después de la sobredosis hasta que se tenga evidencia de recuperación

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomoduladores. Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada, código ATC: L01AA03

Melfalán es un agente alquilante bifuncional. La formación de intermedios 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 guanina en el DNA, el enlace cruzado entre dos cadenas de DNA y la inhibición de la replicación celular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de melfalán oral es muy variable con respecto al tiempo de aparición del fármaco en plasma y el pico de concentración plasmática.

En estudios de biodisponibilidad absoluta de melfalán la biodisponibilidad absoluta media fue de 56 a 85%. La administración intravenosa puede utilizarse para evitar la variabilidad en la absorción asociada con tratamiento mielosupresor.

Distribución

Melfalán se une moderadamente a proteínas plasmáticas, entre un 69-78%. Hay evidencia de que la unión a proteínas plasmáticas es lineal en las concentraciones plasmáticas alcanzadas normalmente con un tratamiento estándar, pero a concentraciones observadas en tratamiento con altas dosis la unión puede llegar a ser concentración dependiente. La albúmina sérica es la principal proteína de unión, representando un 55%-60% de la unión y un 20% se une a α_1 glicoproteína. Además, los estudios de unión de melfalán han revelado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con proteínas plasmáticas.

Tras la administración de una perfusión de 2 min de 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 el 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 aquejados de varios tumores tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal mediante una perfusión de 2 a 20 min de duración. Los volúmenes de distribución medios en el estado de equilibrio y compartimento central fueron, respectivamente, de 40,2 + 18,3 litros y de 18,2 + 11,7 litros.

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

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

Biotransformación

Los datos de metabolismo *in vivo* e *in vitro* sugieren una degradación espontánea más que un metabolismo enzimático, como el mayor determinante de la vida media en el hombre

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 min con un 11 % del fármaco recuperado en la orina después de 24 horas.

En 8 pacientes tratados con una única dosis en bolus de 0,5 a 0,6 mg/kg de peso corporal, se registraron unas semividas iniciales y terminales de 7,7 + 3,3 min y 108 + 20,8 min, respectivamente. Tras la inyección de melfalán, se detectaron monohidroximelfalán y dihidroximelfalán en el plasma de los pacientes alcanzándose niveles máximos a los 60 y 105 min, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 + 6 min cuando se añadió melfalán a suero *in vitro* de pacientes (37°C) lo cual indicó que la

degradación espontánea en lugar del metabolismo enzimático puede ser el determinante principal de la semivida del fármaco en el hombre.

Tras la administración de una perfusión de 2 min 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 fueron, respectivamente, de 8,1 + 6,6 min y de 76,9 + 40,7 min. Registrándose un aclaramiento medio 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, las semividas inicial y terminal fueron de 6,5 + 3,6 min y de 41,4 + 16,5 min, respectivamente. Se registraron semividas medias inicial y terminal de 8,8 + 6,6 min y de 73,1 + 45,9 min en 28 pacientes aquejados de varios tumores tratados con dosis comprendidas entre 70 y 200 mg/m² de área de superficie corporal mediante una perfusión de 2 a 20 min de duración. Siendo el aclaramiento medio de 564,6 + 159,1 ml/min.

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

Pacientes de edad avanzada

No se ha demostrado una correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o con la semivida de eliminación terminal de melfalán.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede verse disminuido en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad reproductiva

El tratamiento con melfalán se ha asociado a la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, produciendo amenorrea en un número importante de pacientes premenopáusicas. Algunos estudios animales han puesto de manifiesto que melfalán puede afectar negativamente a la espermatogénesis. Por ello, es posible que melfalán pueda causar a los pacientes masculinos esterilidad temporal o permanente.

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

Mutagenicidad y Carcinogenicidad

El melfalán es mutagénico en experimentos con animales. Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

Melfalán ha demostrado potencial carcinogénico en animales de experimentación.

Estudios de fertilidad

En ratones machos que recibieron una dosis intraperitoneal de 7.5 mg / kg, el melfalán mostró efectos sobre la reproducción atribuibles a efectos citotóxicos en ciertas etapas de la espermatogénesis y mutaciones letales dominantes inducidas y translocaciones hereditarias de las células germinales postmeióticas, particularmente en la fase media a tardía de la espermatogénesis.

Se realizó un estudio para medir los efectos del melfalán en la capacidad reproductiva de ratones hembras. Las hembras recibieron una sola dosis intraperitoneal de 7,5 mg / kg de melfalán y luego se colocaron junto con machos no tratados durante la mayor parte de su vida reproductiva (al menos 347 días después del tratamiento).

Se observó una reducción significativa en el tamaño de la camada en el primer intervalo después del tratamiento, seguido de una recuperación casi completa. A partir de entonces, se observó una disminución gradual en el tamaño de la camada.

Al mismo tiempo, se observó un descenso en la proporción de hembras productivas, que se asoció con una reducción inducida en el número de folículos pequeños (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Povidona (valor-K: 10,2 – 13,8)

Ácido clorhídrico diluido (para ajustar el pH)

Disolvente

Citrato de sodio dihidrato

Propilenglicol

Etanol (96%)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Melfalán no es compatible con soluciones de infusión que contenga dextrosa y se recomienda utilizar UNICAMENTE infusión intravenosa de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

6.3. Periodo de validez

Polvo y disolvente sin abrir: 2 años

Solución reconstituida: Una vez reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Pasados 30 minutos, 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.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento tras la reconstitución y diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo: vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de goma de bromobutilo recubierto con omniflex 3G y precinto de aluminio flip-off con tapa de polipropileno de color naranja y acabado en mate.

Cada envase contiene un 1 vial con 50 mg de melfalán.

Disolvente: vial de vidrio transparente tipo I con un tapón de goma de bromobutilo recubierto con omniflex 3G y precinto de aluminio flip-off con tapa de polipropileno de color naranja y acabado en mate.

Cada envase contiene un 1 vial de 10 ml.

Cada envase contiene: 1 vial con polvo y 1 vial con disolvente.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben seguirse los procedimientos para manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos:

- El personal deberá ser instruido en las técnicas de reconstitución del medicamento.
- Las personas embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal deberá llevar la ropa de protección adecuado: máscaras, gafas protectoras y guantes protección de ojos cuando realice la reconstitución del medicamento
- Todo el material utilizado para la administración o limpieza, incluyendo los guantes, deberá disponerse en contenedores de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura. Los residuos líquidos puede ser eliminado con abundante agua.

En caso de contacto accidental con los ojos, debe realizarse inmediatamente una irrigación con cloruro sódico y procurar atención médica lo antes posible. Si no se dispone de cloruro sódico, deben utilizarse grandes cantidades de agua del grifo. 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

Es importante que el polvo y disolvente estén a temperatura de aproximadamente 25°C antes de comenzar la reconstitución.

Melfalán debe prepararse a temperatura de aproximadamente 25 °C, reconstituyendo el polvo con el disolvente proporcionado.

Añadir rápidamente, de una sola vez, los 10 ml de disolvente al vial que contiene el polvo usando una aguja estéril (se recomienda usar “una aguja del calibre 21 o de mayor calibre” para perforar el tapón del vial durante la reconstitución, para una penetración suave y efectiva, ni demasiado rápida o fuerte y muy perpendicular al tapón, sin girar la aguja) y jeringa. Inmediatamente agitar vigorosamente (durante aproximadamente 5 minutos) hasta obtener solución trasparente, sin partículas visibles. Para una disolución adecuada es importante la rápida adición del diluyente seguida inmediatamente de una vigorosa agitación.

Se debe tener también en cuenta que al agitar la formulación se forman una cantidad significativa de burbujas de aire muy pequeñas. Estas burbujas pueden permanecer durante un tiempo de 2 o 3 minutos hasta que se disuelven ya que la solución resultante es bastante viscosa. Esto puede dificultar la evaluación de la claridad de la solución.

Cada vial debe ser reconstituido individualmente de esta manera. La solución resultante contiene el equivalente a 5 mg / ml de melfalán anhidro. El incumplimiento de los pasos de preparación mencionados anteriormente puede dar como resultado una disolución incompleta del melfalán.

La solución de melfalán presenta una estabilidad reducida y debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Pasados 30 minutos, la solución reconstituida que no se utilice debe desecharse siguiendo los procedimientos de manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Praga 10 – Dolní Měcholupy,
102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82087

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

Mayo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019