

Ref.:RF2115486/23

Reg.ISP.N°F-28248/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Melfalan **270 mg/ 3 mL** concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada **mL** del concentrado contiene 90 mg melfalan (en forma de melfalan clorhidrato).

Excipientes con efecto conocido

Cada vial (1 **mL**) contiene 170 mg de propilenglicol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución viscosa clara, de incolora a amarilla.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

La dosis alta de Melfalán utilizado solo o en combinación con otros medicamentos citotóxicos y/o irradiación corporal total está indicada en el tratamiento de:

- **mieloma múltiple**

4.2 Posología y forma de administración

Melfalan es citotóxico y debe ser administrado por un médico con experiencia en oncología.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL

Dado que Melfalán ejerce un efecto mielosupresor, es necesario realizar análisis de sangre frecuentes durante el tratamiento. En caso necesario, debe interrumpirse la administración o ajustarse la dosis. El Melfalán sólo debe administrarse bajo un cuidadoso control hematológico. Si se produce una disminución inusualmente brusca del recuento de glóbulos blancos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente (ver sección 4.4).

Complicaciones tromboembólicas

Los pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona deben recibir tromboprolifaxis al menos durante los cinco primeros meses de tratamiento, especialmente si existen otros factores de riesgo trombogénico. La decisión de administrar medicamentos para la tromboprolifaxis debe tomarse individualmente en cada paciente tras evaluar cuidadosamente los factores de riesgo subyacentes (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si se produce un acontecimiento tromboembólico, interrumpa el tratamiento e inicie la terapia anticoagulante estándar. Una vez que el estado del paciente se haya estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya tratado cualquier complicación derivada del acontecimiento tromboembólico, el tratamiento con melfalán combinado con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona puede continuarse a la dosis original tras haber evaluado debidamente los beneficios y los riesgos. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras esté en tratamiento con melfalán.

Posología

Mieloma múltiple

Posología convencional

El melfalán se utiliza en los siguientes regímenes de tratamiento:

Régimen MP: En combinación con prednisolona, la dosis de melfalán es de 15 mg/m² de superficie corporal en bolo intravenoso el día 1 de un ciclo de tratamiento de 4-6 semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Tabla 1: Recomendaciones para el ajuste de la dosis en caso de mielosupresión

Leucocitos/mm ³	Plaquetas/mm ³	% de la dosis completa
> 4000	> 100 000	100
> 3000	> 75 000	75
> 2000	> 50 000	50
< 2000	< 50 000	0

Régimen VBAMDex: En combinación con vincristina, BCNU, doxorubicina y dexametasona, se administra melfalán en bolo intravenoso de 7 mg/m² de superficie corporal los días 1, 15, 29 y 43 de un ciclo de tratamiento de 8 semanas.

VCMBP (protocolo M2): En combinación con vincristina, ciclofosfamida, carmustina y prednisona, el melfalán se administra en forma de bolo intravenoso de 0,25 mg/kg de peso corporal los días 1 a 4 de un ciclo de tratamiento de 5-6 semanas.

Para las recomendaciones sobre el ajuste de dosis por mielosupresión en caso de poliquimioterapia (régimen VBAMDex, VCMBP (protocolo M2)), consúltese la bibliografía.

En los pacientes que responden al tratamiento, la quimioterapia debe administrarse hasta alcanzar la remisión máxima y luego continuar con 2 a 4 ciclos para la consolidación.

Quimioterapia a dosis altas

Debido a la grave mielosupresión asociada a estas altas dosis de melfalán, esta forma de tratamiento debe reservarse únicamente a centros especializados con instalaciones apropiadas y sólo debe ser administrada por médicos con la experiencia adecuada.

Antes del tratamiento con altas dosis de melfalán, debe garantizarse que el estado general de salud y la función orgánica del paciente son adecuados. Con el tratamiento a dosis altas, debe considerarse la profilaxis farmacológica de la infección y la administración de hemoderivados.

Ref.:RF2115486/23

Reg.ISP.N°F-28248/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

En general, deben administrarse dosis intravenosas de 100 a 200 mg/m² de superficie corporal (equivalente a aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal). Se requiere un trasplante autólogo de médula ósea a dosis superiores a 140 mg/m² de superficie corporal.

Población pediátrica

No hay suficiente experiencia de uso en niños. No se pueden dar recomendaciones posológicas.

Pacientes de edad avanzada

El melfalán se utiliza habitualmente a la dosis convencional en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, no se dispone de datos específicos para este grupo de edad. El tratamiento a dosis altas con la dosis máxima de melfalán de 200 mg/m² no debe administrarse a pacientes mayores de 70 años, ya que se ha observado una mortalidad inaceptablemente alta con esta dosis. Antes de iniciar el tratamiento con altas dosis intravenosas de melfalán, debe asegurarse que el estado general de salud y la función orgánica del paciente son adecuados. No se ha observado ninguna correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o la semivida de eliminación terminal de melfalán a partir de los datos farmacocinéticos sobre melfalán intravenoso. Los limitados datos disponibles no apoyan recomendaciones específicas para el ajuste de dosis en pacientes ancianos que reciben melfalán por vía intravenosa. Recomiendan continuar con la práctica actual de ajuste de dosis basado en la salud general de los pacientes ancianos y el grado de mielosupresión durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán, aunque puede variar, se reduce en presencia de insuficiencia renal.

Con la dosis intravenosa convencional, la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Además, la dosis individual debe determinarse en función del nadir de leucocitos y plaquetas observado 2 ó 3 semanas después del inicio del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL

A dosis intravenosas elevadas (100 a 200 mg/m² de superficie corporal), la necesidad de reducir la dosis depende del grado de afectación renal, de los requisitos terapéuticos y de si se reinfunden células madre autólogas. A título orientativo, la dosis puede reducirse en un 50% en caso de insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min, lo que equivale aproximadamente al aclaramiento de inulina = tasa de filtración glomerular) sin trasplante de células madre hematopoyéticas. También son necesarias una hidratación adecuada y una diuresis forzada. No se recomienda el tratamiento con dosis altas de melfalán en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal, el melfalán puede aumentar temporalmente los niveles de urea en sangre y posiblemente causar mielosupresión. Por lo tanto, los niveles de urea en sangre deben controlarse cuidadosamente en estos pacientes.

También se han utilizado con éxito dosis elevadas de melfalán acompañadas de trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal terminal. Para más información, consúltese la literatura especializada.

Forma de administración

Melfalan es para uso intravenoso exclusivamente.

Para instrucciones sobre cómo diluir el medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

Debe evitarse la extravasación, ya que de lo contrario puede producirse daño tisular local. Por lo tanto, el producto no debe inyectarse directamente en una vena periférica. Si el acceso venoso periférico resulta difícil, debe utilizarse un catéter venoso central.

En caso de tratamiento a dosis altas con o sin trasplante autólogo de médula ósea, se recomienda la administración intravenosa de melfalán a través de una vía venosa central.

Los detalles de la técnica de perfusión figuran en la literatura científica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

El concentrado de melfalán debe administrarse diluido con solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) en una solución de "flujo lento" en una bolsa de perfusión hasta una concentración final de 0,45-1,5 mg/mL. En la solución de perfusión, Melfalán tiene una estabilidad limitada y la velocidad de degradación aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura. El tiempo total desde la preparación de la solución hasta la finalización de la perfusión no debe exceder de 90 minutos.

Se recomienda dejar que la perfusión pase a una temperatura de menos de 25 °C.

Después de la dilución, la preparación debe ser una solución clara: véase la sección 6.6.

Desechar la solución en cuanto se aprecie turbidez o cristalización en la solución diluida para perfusión.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mielosupresión grave (recuento de leucocitos < 2000/mm³, plaquetas 50 000/mm³).
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

MELFALÁN ES UN AGENTE CITOTÓXICO QUE DEBE UTILIZARSE BAJO LA SUPERVISIÓN DE MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE ESTE TIPO DE MEDICAMENTOS.

La inmunización con vacunas vivas puede potencialmente causar infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas.

Dados los riesgos que conlleva y el nivel de cuidados de apoyo necesario, la administración de melfalán debe reservarse a centros especializados con instalaciones adecuadas y sólo debe ser administrada por médicos experimentados.

Antes de administrar dosis altas de melfalán, debe garantizarse un estado funcional y una función orgánica adecuados.

En los pacientes que reciban dosis altas de melfalán, debe considerarse el uso profiláctico de antiinfecciosos y la administración de hemoderivados, según sea necesario.

Debe evitarse la extravasación, ya que de lo contrario puede producirse daño tisular local. Por lo tanto, melfalán no debe inyectarse directamente en una vena periférica (ver sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Seguimiento

Puesto que melfalán es un potente mielosupresor, es fundamental prestar especial atención a la vigilancia del recuento sanguíneo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea o insuficiencia irreversible de la médula osea. El tratamiento debe interrumpirse temporalmente al primer signo de un descenso inusualmente grave de glóbulos blancos o plaquetas (ver también sección 4.2). Los niveles en sangre pueden seguir disminuyendo incluso después de interrumpir el tratamiento.

El melfalán debe utilizarse con precaución en caso de aumento de la mielotoxicidad por radioterapia o quimioterapia recientes.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede verse limitado en pacientes con insuficiencia renal que también pueden presentar supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2) y los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

En pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento con melfalán puede causar un aumento transitorio de los niveles de urea en sangre y posiblemente afectar a la mielosupresión. Por lo tanto, los niveles de urea en sangre deben controlarse cuidadosamente en estos pacientes.

Población pediátrica

No se dispone de suficiente experiencia de uso en niños. No se pueden dar recomendaciones posológicas (ver sección 4.2).

Mutagenicidad

Se han observado alteraciones cromosómicas en pacientes tratados con el medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Carcinogenicidad

Leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos.

Al igual que otros alquilantes, el melfalán puede causar leucemia tras un tratamiento prolongado de terapia combinada y radioterapia, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Se han observado casos de leucemia aguda tras el uso prolongado de melfalán en el tratamiento de la amiloidosis, el melanoma maligno, el mieloma múltiple, la macroglobulinemia, la enfermedad de aglutinación fría y el cáncer de ovario. En pacientes con cáncer de ovario tratadas con sustancias alquilantes, incluido el melfalán, la incidencia de leucemia aguda aumentó significativamente en comparación con un grupo de tratamiento que no recibió dichas sustancias.

Antes de iniciar el tratamiento, debe sopesarse el riesgo leucemógeno (LMA y SMD) frente a los posibles beneficios terapéuticos, especialmente cuando se considere el uso de melfalán en combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona, ya que se ha demostrado que estas combinaciones aumentan el riesgo leucemógeno. Por lo tanto, los médicos deben vigilar constantemente a los pacientes según las normas habituales antes, durante y después del tratamiento para garantizar la detección precoz del cáncer y la instauración del tratamiento, en caso necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de un segundo proceso maligno primario (SPMP). La combinación melfalán con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, en combinación con talidomida y prednisona, se ha relacionado con un aumento de las posibilidades de un SPMP sólido en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Antes de administrar melfalán deben evaluarse las características del paciente (por ejemplo, edad, etnia), la indicación primaria y las modalidades de tratamiento (por ejemplo, radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgo ambientales (por ejemplo, consumo de tabaco).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Anticoncepción

Debido al mayor riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple, no se recomiendan los anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está utilizando actualmente un anticonceptivo oral combinado, debe cambiar a otro método anticonceptivo fiable: un producto con sólo progestina, como comprimidos que contengan desogestrel, o un método de barrera, por ejemplo. El riesgo de tromboembolismo venoso se mantiene durante 4-6 semanas después de dejar de tomar un anticonceptivo oral combinado.

Se aconseja a los hombres tratados con melfalán que no engendren hijos durante el tratamiento con melfalán y hasta seis meses después, y que pidan consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible por el tratamiento.

Información importante sobre otros ingredientes**Sodio**

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

Propilenglicol

Este medicamento contiene propilenglicol como excipiente, lo que puede provocar síntomas similares a los del alcohol. Su uso está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a esta sustancia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**Vacunas vivas**

No se recomienda la inmunización de pacientes inmunodeprimidos con vacunas vivas (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Ácido nalidíxico

La administración de dosis intravenosas elevadas de Melfalan junto con ácido nalidíxico han dado lugar a casos aislados de enterocolitis hemorrágica mortal en la población pediátrica.

Busulfán

Con el régimen de busulfán-melfalán se ha comunicado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfán puede influir en la aparición de toxicidades.

Ciclosporina

Se han observado alteraciones renales en pacientes a los que se administraron dosis altas de melfalán por vía intravenosa como preparación para un trasplante de médula ósea y que posteriormente fueron tratados con ciclosporina con fines de inmunosupresión.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

No se han realizado estudios de teratogenicidad. Sin embargo, debido al efecto mutagénico y a la similitud estructural con otras sustancias alquilantes con potencial teratogénico, no puede descartarse el riesgo de malformaciones en los niños cuando uno de los progenitores ha sido tratado con melfalán.

Al igual que con todas las quimioterapias basadas en citostáticos, deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas si uno de los miembros de la pareja recibe melfalán. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe recurrirse al consejo genético.

El melfalán es mutagénico y puede afectar negativamente al desarrollo embrionario. El melfalán no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Si el tratamiento de una paciente embarazada es esencial, debe proporcionarse asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos adversos en el niño asociados a dicho tratamiento.

Lactancia

Las pacientes deben abstenerse de dar el pecho durante el tratamiento con melfalán (ver sección 4.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Fertilidad

El melfalán produce supresión de la función ovárica en las mujeres pre-menopáusicas, produciendo amenorrea en un importante número de pacientes.

Hay pruebas de estudios en animales de que melfalán puede producir un efecto adverso en la espermatogénesis (ver sección 5.3). Por tanto, es posible que el melfalán pueda provocar esterilidad temporal o permanente en pacientes varones. Se aconseja a los hombres tratados con melfalán que no tengan hijos durante el tratamiento con melfalán y hasta 6 meses después, y que pidan consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible por el tratamiento con melfalán.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

No existe documentación clínica sobre el melfalán acorde con las normas actuales que justifique una descripción precisa de la frecuencia de los efectos indeseables. Los efectos indeseables pueden producirse con distinta frecuencia en función de la indicación, la dosis y la combinación del medicamento.

A continuación, se enumeran los efectos indeseables según la clase de órgano del sistema y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Mielosupresión que produce leucopenia, trombopenia y anemia
	Raras	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas ¹ (véase también <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>)
Trastornos gastrointestinales²	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis a altas dosis
	Raras	Estomatitis a dosis convencionales
Trastornos hepatobiliares	Raras	Trastornos hepáticos, desde pruebas de función hepática anormales hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia; enfermedad venooclusiva tras el tratamiento a dosis elevadas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia después de dosis elevadas
	Frecuentes	Alopecia después de dosis normales
	Raras	Erupciones maculopapulares y prurito (véase también Trastornos del sistema inmune)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo³	Muy frecuente	Atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, aumento de los niveles de creatina fosfoquinasa en sangre
	Frecuente	Síndrome compartimental
	No conocida	Necrosis muscular, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Aumento de los niveles de urea en sangre ⁴
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuente	Amenorrea
	No conocida	Azoospermia
Enfermedades vasculares⁵	No conocida	Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Sofocos subjetivos y transitorios y/o parestesia en el lugar de administración, fiebre

1. Los informes de reacciones alérgicas como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico fueron poco frecuentes después de las dosis iniciales o de mantenimiento, especialmente después

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

de la administración intravenosa. También ha habido informes raros de paro cardíaco en asociación con estos eventos.

2. A dosis intravenosas elevadas de melfalán en combinación con trasplante autólogo de médula ósea, la incidencia de diarrea, vómitos y estomatitis resulta ser la toxicidad limitante de la dosis. El pretratamiento con ciclofosfamida puede reducir la gravedad del daño gastrointestinal inducido por melfalán (los detalles se pueden encontrar en la bibliografía especializada, que está disponible bajo petición).
3. Solo a partir de la infusión de melfalán después de la perfusión regional en las extremidades.
4. En pacientes con mieloma con lesión renal, se observaron aumentos transitorios y significativos en los niveles de urea en sangre en las primeras etapas del tratamiento con melfalán.
5. Los efectos adversos clínicamente relevantes asociados con melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, melfalán con lenalidomida y prednisona, incluyen trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello

permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, son los signos más probables de sobredosis intravenosa aguda. También puede producirse daño en la mucosa gastrointestinal. También se han notificado casos de diarrea, en ocasiones hemorrágica, tras sobredosis. El principal efecto tóxico es la supresión de la médula ósea, que produce anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Tratamiento

En caso necesario, deben iniciarse medidas generales de apoyo junto con transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas. También debe considerarse el ingreso hospitalario, la protección antiinfecciosa y el uso de factores de crecimiento hematológico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

No existe un antídoto específico. Debe vigilarse de cerca el hemograma durante al menos cuatro semanas después de la sobredosis hasta que haya signos evidentes de recuperación.

El tratamiento debe ser sintomático: transfusión de sangre, antibioterapia, factores de crecimiento hematopoyético, si es necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos inmunomoduladores, antineoplásicos, agentes alquilantes,

análogos de la mostaza nitrogenada, Código ATC: L01AA03.

Mecanismo de acción

El melfalán es un agente alquilante bifuncional que evita la separación y replicación del ADN. La formación de intermedios de carbono de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetilo y permite la alquilación mediante uniones covalentes con el 7-nitrógeno de guanina en el ADN, entrecruzando las dos hebras de ADN y evitando así la replicación celular.

5.2 Propiedades farmacológicas

Absorción

La absorción de melfalán oral es muy variable con respecto al tiempo hasta la primera aparición del medicamento en el plasma y la concentración plasmática máxima.

En estudios sobre la biodisponibilidad absoluta de melfalán, la biodisponibilidad absoluta media osciló entre el 56 y el 85 %. La administración intravenosa puede usarse para evitar la variabilidad en la absorción asociada con el tratamiento mieloablativo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Distribución

El melfalán se distribuye en la mayor parte de los tejidos del organismo. Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, con una unión del 69 % al 78 %. Hay pruebas de que la unión a proteínas es lineal en el intervalo de concentraciones plasmáticas que normalmente se logran en un tratamiento con dosis estándar, pero de que la unión puede llegar a ser proporcional a la concentración a las concentraciones observadas con el tratamiento a dosis elevadas. La albúmina sérica es la principal proteína de fijación, que representa entre el 55 y el 60 % de la unión y el 20 % se une a la α 1-glicoproteína ácida. Además, los estudios de unión a melfalán han mostrado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con las proteínas plasmáticas.

En otro estudio, se administró melfalán a 10 pacientes (con cáncer de ovario o mieloma múltiple) en dosis de 5 a 23 mg/m² de superficie corporal (equivalente a aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg) en infusión intravenosa durante dos minutos. El volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 29,1 litros \pm 13,6 litros y el volumen del compartimento central fue de 12,2 litros \pm 6,5 litros.

En otro estudio de dosis altas, 28 pacientes recibieron dosis de melfalán de 70 a 200 mg/m² de superficie corporal en infusiones de 2 a 20 minutos para diversas enfermedades malignas. El volumen medio de distribución fue de 40,2 litros \pm 18,3 litros en estado estacionario y de 18,2 litros \pm 11,7 litros para el compartimento central.

Tras la perfusión hipertérmica (39°C) de las extremidades inferiores con melfalán a 1,75 mg/kg de peso corporal en 11 pacientes con un cáncer diferente (melanoma maligno avanzado), el volumen medio de distribución en estado estacionario y en el compartimento central fue de 2,87 litros \pm 0,8 litros y 1,01 litros \pm 0,28 litros, respectivamente.

La penetración de la barrera hematoencefálica por el melfalán es posiblemente limitada dependiendo de la dosis. El medicamento no pudo detectarse en varias muestras de líquido cefalorraquídeo tomadas bajo terapia estándar. Por otra parte, se encontraron concentraciones bajas (~10% de la concentración plasmática) de melfalán en muestras de líquido cefalorraquídeo tomadas de una población pediátrica en un estudio de dosis única elevada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Biotransformación

Los datos *in vivo* e *in vitro* indican que la degradación espontánea más que el metabolismo enzimático es el principal factor determinante de la semivida del medicamento humanos.

Elimination

En 13 pacientes a los que se administró melfalán por vía oral a una dosis de 0,6 mg/kg de peso corporal, la semivida media de eliminación terminal en plasma fue de 90 min \pm 57 min, con un 11% del principio activo recuperado en la orina de 24 horas.

En 8 pacientes a los que se administró una dosis única en bolo de 0,5 a 0,6 mg/kg, se observaron unas semividas inicial y terminal compuestas de 7,7 min \pm 3,3 min y 108 min \pm 20,8 min, respectivamente. Se observó una semivida similar de 126 min \pm 6 min cuando se añadió melfalán al suero del paciente *in vitro* (37°C); por tanto, puede concluirse que la degradación espontánea, más que el metabolismo enzimático, podría ser el factor determinante de la semivida del medicamento en humanos.

Las concentraciones plasmáticas de monohidroximelfalán y dihidroximelfalán, como productos de degradación, alcanzaron sus valores máximos aproximadamente 60 y 105 min después de la administración intravenosa de melfalán, respectivamente.

Tras una infusión de 2 minutos a dosis de 5 a 23 mg/m² de superficie corporal (equivalente a aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso corporal) en 10 pacientes con cáncer de ovario o mieloma múltiple, las semividas inicial y terminal agrupadas de 8,1 min \pm 6,6 min y 76,9 min \pm 40,7 min, respectivamente, se basaron en datos compuestos. El aclaramiento medio fue de 342,7 mL/min \pm 96,8 mL/min. En 15 niños y 11 adultos a los que se administraron altas dosis intravenosas de melfalán (140 mg/m² de superficie corporal) bajo diuresis forzada, se observaron unas semividas iniciales y terminales medias de 6,5 min \pm 3,6 min y 41,4 min \pm 16,5 min, respectivamente. En 28 pacientes con diversas neoplasias malignas que recibieron dosis de entre 70 y 200 mg/m² de superficie corporal en infusión durante 2-20 min, se registraron unas semividas media inicial y terminal de 8,8 min \pm 6,6 min y 73,1 min \pm 45,9 min, respectivamente. El aclaramiento medio fue de 564,6 mL/min \pm 159,1 mL/min.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Tras la perfusión hipertérmica (39 °C) de las extremidades inferiores con 1,75 mg/kg de peso corporal en 11 pacientes con un cáncer diferente (melanoma maligno avanzado), las semividas media inicial y terminal fueron de 3,6 min ± 1,5 min y 46,5 min ± 17,2 min, respectivamente; el aclaramiento medio fue de 55,0 mL/min ± 9,4 mL/min.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

No se ha observado una relación entre la edad y el aclaramiento de melfalán o la semivida de eliminación terminal de melfalán (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sobre la reproducción

Se han observado alteraciones de la función ovárica en pacientes premenopáusicas tratadas con melfalán. En un número significativo de casos se produjo amenorrea. De algunos estudios en animales puede concluirse que el melfalán afecta a la espermatogénesis. Por lo tanto, el melfalán puede causar infertilidad transitoria o permanente en los hombres.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

El melfalán resultó ser mutagénico en experimentos con animales. Se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Estudios de fertilidad

En ratones, se encontró que el melfalán intraperitoneal a una dosis de 7,5 mg/kg tenía efectos reproductivos, que en animales machos pueden atribuirse a efectos citotóxicos en ciertas fases de la espermatogénesis, e indujo mutaciones letales dominantes y translocaciones hereditarias en células germinales postmeióticas, especialmente durante la fase media a tardía de la espermatogénesis.

Se realizó un estudio para medir los efectos del melfalán en la capacidad reproductiva de ratones hembra. Las hembras recibieron una dosis intraperitoneal única de 7,5 mg/kg de melfalán y luego fueron alojadas con machos no tratados durante la mayor parte de su vida reproductiva (al menos 347 días después del tratamiento). Se observó una reducción pronunciada en el tamaño de la camada durante el primer intervalo después del tratamiento, seguido de una recuperación casi completa. Posteriormente se observó una disminución gradual en el tamaño de la camada. Al mismo tiempo, se observó una disminución en la proporción de hembras productivas, lo 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

Macrogol 400

Propilenglicol

monotioglicerol

Tetraxetano

Agua para **inyectables**

Hidróxido de sodio (**ajuste de pH**)

Ácido clorhídrico (**ajuste de pH**)

6.2 Incompatibilidades

Melfalan no es compatible con soluciones para perfusión que contengan glucosa.

Ref.:RF2115486/23

Reg.ISP.N°F-28248/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Solo se recomienda el uso de una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %).

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

Tras la dilución

En soluciones diluidas para perfusión, el melfalán sólo tiene una estabilidad limitada, con una tasa de degradación que aumenta rápidamente con el aumento de la temperatura.

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.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución de perfusión durante 90 minutos a 25 °C en recipientes de infusión libres de PVC. Por tanto, el tiempo total desde la dilución hasta terminar la perfusión no debería superar los 90 minutos.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado (2–8 °C).

Conservar el vial en el embalaje original con el objetivo de protegerlo de la luz.

Para las condiciones de dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Conforme a lo aprobado en el registro sanitario

Presentación: **Conforme a lo aprobado en el registro sanitario**

Ref.:RF2115486/23

Reg.ISP.N°F-28248/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

6.6 Naturaleza y contenido del envase

Precauciones para la manipulación

La solución lista para usar de Melfalán RTD debe ser preparada por un farmacéutico o bajo la supervisión directa de un farmacéutico que esté familiarizado con las propiedades y los requisitos para la manipulación segura del producto

Preparación de la solución para perfusión

No utilice otros medicamentos de melfalán que consten de 2 viales (polvo y disolvente) con este medicamento, que sólo contiene 1 vial con un contenido de 1 mL de concentrado.

Melfalán **270 mg/ 3 mL** concentrado para solución para perfusión no requiere dilución previa con disolvente y está listo para añadir a la solución para perfusión

Melfalán debe diluirse, en condiciones asépticas en solución de cloruro sódico al 0,9 % para obtener una concentración final entre 0,45 y 1,5 mg/mL y administrarse en perfusión intravenosa.

Para preparar la solución de infusión, se inyecta rápidamente la cantidad necesaria de medicamento en el recipiente de infusión. Debe evitarse el contacto del producto con las paredes interiores del recipiente. Inmediatamente después de la adición, el recipiente debe agitarse enérgicamente durante 30 segundos.

¡Utilizar inmediatamente después de la preparación!

Sólo debe utilizarse una solución clara y libre de partículas.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión durante 90 minutos a 25 °C en recipientes de infusión libres de PVC.

El tiempo máximo entre la dilución del concentrado en solución de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) y el final de la perfusión es de 90 minutos a 25 °C.

Ref.:RF2115486/23

Reg.ISP.N°F-28248/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

Manipulación y eliminación

Los profesionales sanitarios o el personal médico deben seguir los procedimientos para la manipulación y eliminación seguras de los agentes antineoplásicos y deben cumplir las recomendaciones actuales para medicamentos citotóxicos (ver sección 4.2).

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y FABRICANTE

Titular

Farmacéutica Xenius SPA

Licenciate

AqVida GmbH

Kaiser-Wilhelm-Str. 89

20355 Hamburgo

Alemania

Fabricante

AqVida GmbH

Werkstr. 21

23942 Dassow

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

REG. ISP : F-XXXXXXX

Ref.:RF2115486/23

Reg.ISP.N°F-28248/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELFALÁN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 270 mg/3 mL**

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

Date of first authorisation: [to be completed nationally]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023