

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	MELFALÁN
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	2 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 25 comprimidos recubiertos.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	MANA PHARMA, S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	KWALITY PHARMACEUTICALS LIMITED, Kangra, India. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	031-24D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de septiembre de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Melfalán	2,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz y la humedad

### Indicaciones terapéuticas:

Melfalán comprimidos está indicado en el tratamiento de: Mieloma múltiple; adenocarcinoma de ovario avanzado.

Melfalán comprimidos se puede utilizar en el tratamiento de: Carcinoma de mama:

Melfalán solo o en combinación con otros fármacos tiene un efecto terapéutico significativo en una proporción de pacientes que padecen carcinoma de mama avanzado.

Los comprimidos recubiertos de melfalán se pueden usar en el tratamiento de la policitemia rubra vera.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo

Lactancia.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Melfalán es un agente citotóxico activo para uso bajo la dirección de médicos con experiencia en la administración de tales agentes.

La inmunización con una vacuna de organismos vivos tiene el potencial de causar infección en personas inmunodeprimidas. Por lo tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos.

#### Supervisión

El principal efecto secundario es la depresión de la médula ósea, con leucopenia y trombocitopenia. El tiempo de depresión máxima es variable y se debe prestar especial atención al seguimiento de los recuentos sanguíneos para evitar la posibilidad de mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea.

Los recuentos sanguíneos pueden seguir disminuyendo después de suspender el tratamiento, por lo que ante el primer signo de una caída anormalmente grande en los recuentos de leucocitos o plaquetas, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento.

Melfalán debe utilizarse con precaución en pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia debido al aumento de la toxicidad de la médula ósea.

#### 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. El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombóticos adicionales (p. ej., tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y antecedentes de trombosis). Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar acciones para minimizar todos los factores de riesgo modificables. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento posológico/anticoagulante.

Se recomienda a los pacientes y a los médicos que estén atentos a los signos y síntomas del tromboembolismo. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas. Si un paciente experimenta algún evento tromboembólico, suspenda el tratamiento inmediatamente e inicie la terapia de anticoagulación estándar. Una vez que el paciente se haya estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya manejado cualquier complicación del evento tromboembólico, se puede reiniciar el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona con la dosis original dependiendo de una evaluación de riesgo-beneficio. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante todo el tratamiento.

#### Neutropenia y trombocitopenia

Se observó un aumento de la tasa de toxicidades hematológicas, particularmente neutropenia y trombocitopenia, en mieloma múltiple de edad avanzada recién diagnosticado en pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona. Se recomienda a los pacientes y médicos que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidas petequias y epistaxis, especialmente en pacientes que reciben los regímenes de medicamentos combinados descritos.

#### Mutagenicidad

Se ha demostrado que melfalán es mutagénico y cancerígeno en animales y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco. También se ha demostrado que el melfalán es cancerígeno en animales y se debe tener en cuenta la posibilidad de un efecto similar al diseñar el tratamiento a largo plazo del paciente.

#### Carcinogenicidad (segunda neoplasia maligna primaria)

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

Se ha informado que el melfalán, al igual que otros agentes alquilantes, es leucemogénico, especialmente en pacientes de edad avanzada después de una terapia combinada prolongada y radioterapia.

Ha habido informes de leucemia aguda después del tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de crioaglutininas y ha habido un aumento significativo de pacientes con cáncer de ovario.

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

Antes de iniciar el tratamiento, se debe sopesar el riesgo leucemógeno (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 relacionado con el desarrollo de una segunda neoplasia maligna primaria (SPM). En particular, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, talidomida y prednisona, se ha asociado con un mayor riesgo de SPM sólido en pacientes ancianos con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Antes de la administración de melfalán se deben evaluar las características del paciente (p. ej., edad, origen étnico), la indicación principal y las modalidades de tratamiento (p. ej., radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgo ambientales (p. ej., consumo de tabaco).

#### Anticoncepción

Debido a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona, no se recomiendan las píldoras anticonceptivas orales combinadas. Si una paciente actualmente usa anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a otro método anticonceptivo confiable (es decir, píldoras inhibidoras de la ovulación que solo contienen progesterona, como desogestrel, método de barrera, etc.). El riesgo de tromboembolismo venoso continúa durante 4 a 6 semanas después de suspender la anticoncepción oral combinada.

#### Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, que también pueden tener supresión urémica de la médula ósea. Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis y se debe observar estrechamente a estos pacientes.

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

#### **Efectos indeseables:**

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda usarse como soporte para determinar la frecuencia de efectos secundarios. Los efectos secundarios pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación y dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

<b>Sistema corporal</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos secundarios</b>
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Desconocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Muy frecuente	Depresión de la médula ósea que lleva a leucopenia, trombocitopenia, neutropenia <sup>1</sup> y anemia
	Rara	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmune	Rara	Hipersensibilidad <sup>2</sup> (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Rara	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo reportes mortales)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	náusea <sup>3</sup> , vómito <sup>3</sup> y diarrea; estomatitis a altas dosis:
	Rara	Estomatitis a dosis convencional
Trastornos hepatobiliares	Rara	Trastornos hepáticos que varían de las pruebas de función hepática anormales hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia a dosis altas
	Frecuente	Alopecia a dosis convencionales
	Rara	Erupción máculopapular y prurito (ver Trastornos del sistema inmune)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incremento de urea en sangre <sup>4</sup>
Trastornos vasculares <sup>5</sup>	Desconocido	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos del sistema reproductor y en las mamas	Desconocido	Azoospermia, amenorrea
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Muy frecuente

### **Posología y modo de administración:**

#### General

Melfalán es un fármaco citotóxico que pertenece a la clase general de agentes alquilantes. Sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedades malignas con dichos agentes.

Dado que el melfalán es mielosupresor, los recuentos sanguíneos frecuentes son esenciales durante el tratamiento y la dosis debe retrasarse o ajustarse si es necesario.

#### Eventos tromboembólicos

Melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). La tromboprolifaxis debe administrarse durante al menos los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de tomar medidas profilácticas antitrombóticas debe tomarse después de una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente individual.

Si el paciente experimenta algún evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e iniciar la terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente se haya estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya manejado cualquier complicación del evento tromboembólico, se puede reiniciar el tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona con la dosis original dependiendo de una evaluación de riesgo-beneficio. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el tratamiento con melfalán.

#### Posología

##### Mieloma múltiple

Un esquema de dosificación oral típico es de 0,15 mg/kg de peso corporal/día en dosis divididas durante 4 días repetidas a intervalos de seis semanas. Sin embargo, se han utilizado numerosos regímenes y se debe consultar la literatura científica para obtener más detalles.

La administración de melfalán oral y prednisona puede ser más eficaz que melfalán solo. La combinación generalmente se administra de forma intermitente.

Prolongar el tratamiento más allá de un año en los respondedores no parece mejorar los resultados.

##### Adenocarcinoma de ovario avanzado

Un régimen típico es de 0,2 mg/kg de peso corporal/días administrados por vía oral en dosis divididas durante 5 días. Esto se repite cada 4 a 8 semanas o tan pronto como la médula ósea se haya recuperado.

##### Carcinoma de mama

Melfalán se ha administrado por vía oral a una dosis de 0,15 mg/kg de peso corporal o 6 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día durante 5 días y se repite cada 6 semanas. La dosis se redujo si se observaba toxicidad en la médula ósea.

##### Policitemia rubra vera

Para la inducción de la remisión se han utilizado dosis de 6 a 10 mg diarios durante 5 a 7 días, después de lo cual se administraron de 2 a 4 mg diarios hasta lograr un control satisfactorio de la enfermedad. Se ha utilizado una dosis de 2 a 6 mg una vez por semana como terapia de mantenimiento. En vista

Ante la posibilidad de mielosupresión grave si Melfalán se administra de forma continua, es esencial que se realicen recuentos sanguíneos frecuentes durante todo el tratamiento, con ajustes de dosis o interrupciones en el tratamiento, según corresponda, para mantener un control hematológico cuidadoso.

##### Población pediátrica

Melfalán rara vez está indicado en la población pediátrica y no se pueden proporcionar pautas de dosificación absolutas.

## Personas mayores

Aunque Melfalán se utiliza frecuentemente en dosis convencionales en personas mayores, no hay información específica disponible sobre su administración a este subgrupo de pacientes. Sin embargo, se debe tener precaución en caso de insuficiencia renal.

## Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán, aunque variable, puede disminuir en la insuficiencia renal.

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles no justifican una recomendación absoluta sobre la reducción de la dosis cuando se administran comprimidos recubiertos de melfalán a pacientes con insuficiencia renal, pero puede ser prudente usar una dosis reducida inicialmente hasta que se establezca la tolerancia.

## Modo de administración

Administración oral en adultos: La absorción de Melfalán después de la administración oral es variable. Es posible que sea necesario aumentar la dosis con cautela hasta que se observe mielosupresión, para garantizar que se hayan alcanzado niveles potencialmente terapéuticos.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se recomiendan las vacunas con organismos vivos en personas inmunodeprimidas. El ácido nalidíxico junto con altas dosis de melfalán intravenoso ha causado muertes en la población pediátrica debido a enterocolitis hemorrágica.

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

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

## **Uso en Embarazo y lactancia:**

### El embarazo

No existen datos sobre el uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. En vista de sus propiedades mutagénicas y similitud estructural con compuestos teratogénicos conocidos, es posible que el melfalán cause defectos congénitos en la descendencia de pacientes tratados con el fármaco.

Melfalán no debe utilizarse durante el embarazo y especialmente durante el primer trimestre, a menos que el médico lo considere absolutamente imprescindible. En cualquier caso individual, el peligro potencial para el feto debe sopesarse con el beneficio esperado para la madre.

Como ocurre con toda quimioterapia citotóxica, se deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de las personas esté recibiendo

### Melfalán.

### Amamantamiento

Las madres que reciben Melfalán no deben amamantar.

### Fertilidad

Melfalán provoca la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, lo que provoca amenorrea en un número significativo de pacientes.

Existe evidencia de algunos estudios en animales de que Melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. Por lo tanto, es posible que Melfalán pueda causar esterilidad temporal o permanente en pacientes masculinos.

Se recomienda que los hombres que estén recibiendo tratamiento con melfalán no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta

6 meses después y que tengan una consulta sobre conservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con melfalán.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria en pacientes que toman este medicamento.

#### **Sobredosis:**

Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, son los primeros signos más probables de una sobredosis oral aguda. El principal efecto tóxico es la supresión de la médula ósea, lo que provoca leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Tratamiento

Si es necesario, se deben instaurar medidas generales de apoyo, junto con transfusiones apropiadas de sangre y plaquetas, y se debe considerar la cobertura de la hospitalización con agentes antiinfecciosos y el uso de factores de crecimiento hematológicos.

No hay un antídoto específico. El cuadro sanguíneo debe controlarse de cerca

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01AA03

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01A: Agentes antialquilantes, L01AA: Análogos de la mostaza nitrogenada.

Mecanismo de acción

Melfalán es un agente antineoplásico alquilante bifuncional con algunas propiedades inmunosupresoras. La formación de intermediarios de carbonio a partir de cada uno de los dos grupos bis-2-cloroetilo permite la alquilación mediante unión covalente con el nitrógeno 7 de la guanina en el ADN, entrecruzando dos cadenas de ADN y evitando así la replicación celular.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción

La absorción de melfalán oral es muy variable con respecto tanto al tiempo hasta la primera aparición del fármaco en plasma como a la concentración plasmática máxima.

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

En un estudio de 18 pacientes a los que se les administró melfalán de 0,2 a 0,25 mg/kg de peso corporal por vía oral, se alcanzó una concentración plasmática máxima (rango de 87 a 350 nanogramos/ml) en 0,5 a 2,0 h.

La administración de comprimidos de melfalán inmediatamente después de la comida retrasó el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas y redujo el área bajo las curvas de concentración plasmática-tiempo entre un 39 y un 54 %.

#### Distribución

Melfalán muestra una penetración limitada de la barrera hematoencefálica. Varios investigadores tomaron muestras del líquido cefalorraquídeo y no encontraron ningún fármaco mensurable. Se observaron concentraciones bajas (10% de las del plasma) en un único estudio de dosis altas en pediatría.

#### Eliminación

En 13 pacientes que recibieron melfalán oral a 0,6 mg/kg de peso corporal, la vida media de eliminación terminal media en plasma fue de 90,57 min y el 11% del fármaco se recuperó en la orina durante 24 h.

En 18 pacientes a los que se les administró melfalán de 0,2 a 0,25 mg/kg de peso corporal por vía oral, la vida media de eliminación media fue de  $1,12 \pm 0,15$  h.

#### Poblaciones de pacientes especiales

##### Insuficiencia renal

El aclaramiento de melfalán puede disminuir en caso de insuficiencia renal.

##### Anciano

No se ha demostrado correlación entre la edad y el aclaramiento de melfalán ni con la vida media de eliminación terminal de melfalán.

#### Datos preclínicos de seguridad

##### Mutagenicidad

Melfalán es mutagénico en animales.

##### Toxicidad reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas tratadas con dosis orales de 0,81 a 2,42 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) revelaron efectos embriofetales y teratogénicos. Las anomalías congénitas incluyeron las del cerebro (subdesarrollo, deformación, meningocele y encefalocele), del ojo (anoftalmía y microftalmos), reducción de la mandíbula y la cola y hepatocele.

##### Estudios de fertilidad

En ratones, el melfalán en niveles de exposición clínicamente relevantes mostró efectos reproductivos atribuibles a la citotoxicidad en etapas específicas de células germinales masculinas e indujo mutaciones letales dominantes y translocaciones hereditarias en células germinales posmeióticas, particularmente en espermáticas en etapas medias y tardías.

Las hembras recibieron melfalán en niveles de exposición clínicamente relevantes y luego fueron alojadas con un macho no tratado durante la mayor parte de su vida reproductiva. Se produjo una reducción pronunciada en el tamaño de la camada dentro del primer intervalo posterior al tratamiento, seguida de una recuperación casi completa. Posteriormente, se produjo una disminución gradual en el tamaño de la camada. Esto fue simultáneo con una reducción en la proporción de hembras productivas, un hallazgo asociado con una reducción inducida en el número de folículos pequeños.

##### Genotoxicidad

Se ha probado la genotoxicidad del melfalán en varios ensayos a corto plazo, tanto in vitro como in vivo.

En ratones, la administración oral de melfalán a una dosis de 0,81 veces la MRHD aumentó la frecuencia de mutaciones letales dominantes, aberraciones cromosómicas, intercambio cromático entre hermanas, micronúcleos y roturas de cadenas de ADN.

Las mutaciones observadas se originaron principalmente a partir de grandes deleciones en las células postespermatogoniales, mientras que otros tipos de mecanismos mutagénicos predominaron en las células espermatogoniales.

Estos datos in vivo están respaldados por estudios in vitro que muestran que el tratamiento de cultivos celulares con melfalán (en concentraciones que oscilan entre 0,1 y 25  $\mu\text{m}$ ) también indujo daños en el ADN.

Además, indujo aneuploidía y mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en *Drosophila* y mutaciones en bacterias. Fue positivo con todas las cepas en la prueba de Ames en concentraciones de 200  $\mu\text{g/placa}$  y superiores. La actividad mutagénica del melfalán aumentó 3 veces en presencia de preparaciones que metabolizan el hígado S9, lo cual es inesperado ya que no se considera que el melfalán necesite activación hepática para producir un efecto citotóxico.

#### Carcinogenicidad

El melfalán es un agente alquilante de acción directa que es cancerígeno a través de un mecanismo genotóxico, lo cual está suficientemente respaldado por estudios en animales.

Se informó el desarrollo de tumores neoplásicos en ratones después de la administración oral de melfalán en dosis de 0,10 a 1,63 veces la MRHD; en monos, se observó potencial carcinogénico a una dosis de 0,16 veces la MRHD.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La manipulación de las formulaciones de Melfalán debe seguir las pautas para la manipulación de fármacos citotóxicos según las recomendaciones locales vigentes.

El personal que esté embarazada no debe manipular citotóxicos.

Se debe utilizar ropa protectora, incluidos guantes. Los comprimidos recubiertos de Melfalán no deben dividirse.

Siempre que la capa exterior de la tableta esté intacta, no existe ningún riesgo al manipular los comprimidos recubiertos de melfalán.

#### Desecho

Los comprimidos recubiertos de melfalán deben destruirse de acuerdo con los requisitos reglamentarios locales pertinentes sobre la eliminación de medicamentos citotóxicos.

Se debe tener el cuidado adecuado en la eliminación del material de desecho, incluidos los contenedores y cualquier otro material contaminado.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de Septiembre de 2024.