

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	MELFALAN
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	2,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 25 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Número de Registro Sanitario:	M-13-018-L01
Fecha de Inscripción:	19 de febrero de 2013
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Melfalan	2,00 mg*
* Se adiciona un 10 % de exceso.	
Lactosa monohidratada	116,800 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Se indica en el tratamiento de mieloma múltiple y el adenocarcinoma ovárico avanzado.

Solo o en combinación con otras drogas tiene un efecto terapéutico significativo en pacientes que padecen el carcinoma de mama avanzado.

Es eficaz en el tratamiento de pacientes que padecen de policitemia vera.

Contraindicaciones:

No debe darse a pacientes que han sufrido una reacción de la hipersensibilidad anterior al melfalán.

Contiene lactosa que se contraindica en los pacientes con galactosemia, síndrome del malabsorción a la glucosa-galactosa, o deficiencia de la lactasa.

Precauciones:

General:

En todos los casos donde el uso de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS es considerado para la quimioterapia, el médico debe evaluar la necesidad y utilidad de la droga contra el riesgo de eventos adversos. MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS debe usarse con precaución extrema en pacientes en quienes la reserva de médula ósea pueden haber

sido comprometidas por irradiación anterior o quimioterapia, o en quienes la función de la médula se está recuperando de la terapia citotóxica anterior. Si el conteo de leucocitos decae por debajo de 3,000 células/mcl, o el conteo de plaquetas está debajo de 100,000 células/mcl, MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS debe discontinuarse hasta que los conteos de las células de las sangres se hayan recuperado.

Una recomendación acerca de si debe hacerse o no la reducción de la dosificación rutinariamente en los pacientes con insuficiencia renal no puede hacerse porque:

Hay variabilidad considerable inherente paciente-a-paciente en la disponibilidad sistémica de melfalán en los pacientes con la función renal normal.

Sólo una cantidad pequeña de la dosis administrada aparece como la droga padre en la orina de pacientes con la función renal normal.

Deben observarse estrechamente los pacientes con azotemia, sin embargo para hacer las reducciones de la dosificación, si se requiere, debe ser en el momento más temprano posible.

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS debe usarse cuidadosamente en los pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS debe administrarse en dosificación cuidadosamente ajustada por o bajo la vigilancia de médicos experimentados que están familiarizado con las acciones de la droga y las posibles complicaciones de su uso.

Como con otra droga mostaza nitrogenada, la dosificación excesiva producirá una marcada supresión de médula ósea. La supresión de la médula ósea es la toxicidad más significativa asociada con MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS en la mayoría de los pacientes.

Por consiguiente, las siguientes pruebas deben realizarse al final de terapia y antes a cada curso subsiguiente de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS: conteo de plaqueta, hemoglobina, conteo de glóbulos blancos, y diferencial. La trombocitopenia y/o la leucopenia son indicaciones para detener la terapia extensa hasta que los conteos de la sangre se hayan recuperado suficientemente. Los conteos frecuentes de sangre son esenciales para determinar la dosificación óptima y evitar la toxicidad. El ajuste de la dosis sobre la base a los conteos de sangre y día de tratamiento debe ser considerado.

Las reacciones de hipersensibilidad, incluso la anafilaxis, raramente han ocurrido. Estas reacciones han ocurrido después de los cursos múltiples de tratamiento y se han repetido en pacientes que experimentaron una reacción de hipersensibilidad a melfalán IV. Si una reacción de hipersensibilidad ocurre, oral o IV Melfalán no deben ser readministrado.

Carcinogénesis:

Las malignidades secundarias, incluyendo leucemia no linfocítica aguda, síndrome mieloproliferativo, y carcinoma se han reportado en pacientes con cáncer tratados con agentes alquilantes (incluyendo el melfalán). Algunos pacientes también recibieron otros agentes quimioterapéuticos o terapia de radiación. No es posible la cuantificación precisa del riesgo de leucemia aguda, el síndrome mieloproliferativo, o el carcinoma. Los informes publicados de leucemia en pacientes que han recibido melfalán (y otros agentes alquilantes) sugieren que el riesgo de leucemogénesis se incrementa con el tratamiento crónico y con la dosis acumulativa. En un estudio, riesgo cumulativo de 10-años de desarrollar leucemia aguda o síndrome del mieloproliferativo después de que la terapia del melfalán fue 19.5 % para dosis cumulativas que van de 730 mg a 9,652 mg. En este mismo estudio, así como en un estudio adicional, el riesgo cumulativo de 10-años de desarrollar leucemia aguda o síndrome mieloproliferativo después de que la terapia del Melfalán fue menos de 2 % para las dosis cumulativas por debajo de 600 mg. Esto no significa que hay una dosis cumulativa debajo de la cual no hay riesgo de inducción de la malignidad secundaria. Deben pesarse en

los beneficios potenciales de la terapia del Melfalán en una base individual contra el posible riesgo de la inducción de una segunda malignidad.

Los estudios adecuados y bien controlados de carcinogenicidad no se han dirigido en animales. Sin embargo, la administración i.p. de melfalán en las ratas (5.4 a 10.8 mg/m²) y en los ratones (2.25 a 4.5 mg/m²) 3 veces por semana durante 6 meses seguidos por observación 12 meses post-dosis produjeron un sarcoma peritoneal y tumores de pulmón, respectivamente.

Mutagénesis:

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS ha mostrado causar aberraciones cromosómicas o daño del cromosoma en los humanos. La administración intramuscular de melfalán a 6 y 60 mg/m² produjeron alteraciones estructurales de los cromosomas en las células de la médula ósea de ratas de Wistar.

Efectos indeseables:

El efecto adverso más común es la depresión de médula ósea, llevando a leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Los efectos gastrointestinales como la náusea y el vómito se han informado en hasta un 30 % de pacientes que recibieron la dosis convencional de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP. Ocurren raramente los desórdenes hepáticos que van desde las pruebas de la función de hígado anormales hasta las manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia.

La estomatitis ocurre raramente seguidas las dosis convencionales de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP.

Se ha informado raramente las reacciones alérgicas a MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP como la urticaria, el edema, salpullidos superficiales y shock anafiláctico seguida la dosis inicial o la dosis subsiguiente, particularmente después de la administración intravenosa. El paro cardíaco también se ha informado raramente en la asociación con tales eventos.

Los salpullidos maculopapular y prurito han sido ocasionalmente notados.

Ha habido también informes de casos de fibrosis pulmonar fatal y anemia hemolítica que ocurren después del tratamiento con melfalán.

La alopecia normalmente se ha informado a las dosis convencionales y ocurre muy comúnmente a las dosis altas.

Posología y modo de administración:

Administración:

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP es para la administración oral.

Debido a que el MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP es un mielosupresor, los conteos de sangres frecuentes son esenciales durante la terapia y la dosificación debe suspenderse o debe ajustarse si es necesario.

Administración oral en los adultos:

La absorción de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP después de la administración oral es variable. La dosificación puede necesitar ser aumentada cuidadosamente hasta que la mielosupresión se vea, para asegurar que se han alcanzado los niveles potencialmente terapéuticos.

Mieloma múltiple:

Se han usado numerosos regímenes y la literatura científica debe consultarse para los detalles. La administración de Melfalán y prednisona es más efectiva que el Melfalán solo. La

combinación normalmente se da sobre una base intermitente, aunque la superioridad de esta técnica por encima de la terapia continua no está establecida. Un esquema de dosificación oral típico es 0.15 mg/kg de peso corporal/día en dosis divididas durante 4 días repetidos a intervalos de seis semanas. El tratamiento prolongando más allá de un año en respondedores no parece mejorar los resultados.

Adenocarcinoma ovárico:

Un régimen típico es 0.2 mg/kg de peso corporal/día oralmente durante 5 días. Esto se repite cada 4 - 8 semanas, o en cuanto la médula ósea se haya recuperado. MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP también se ha usado intravenosamente en el tratamiento del carcinoma ovárico.

Carcinoma avanzado de mama:

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP se ha dado oralmente a una dosis de 0.15 mg/kg de peso corporal o 6 mg/m² de área de superficie corporal/día durante 5 días y se ha repetido cada 6 semanas. La dosis debe ser disminuida si la toxicidad de la médula ósea fuera observada.

Policitemia vera:

Para la inducción de la remisión la dosis usual es 6 - 10 mg diariamente por 5 - 7 días después de 2 - 4 mg diariamente se da hasta que se logre el control satisfactorio de la enfermedad. La terapia se mantiene con una dosis de 2 - 6 mg por semana. Durante la terapia de mantenimiento, el control hematológico cuidadoso es esencial con el ajuste de la dosificación según los resultados de los conteos sanguíneos frecuentes.

Niños:

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP muy raramente es indicado en los niños y las pautas de la dosificación no pueden ser declaradas.

Uso en ancianos:

No hay información específica disponible en el uso de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS USP en los pacientes ancianos.

Dosificación en el deterioro renal:

En los pacientes con moderado a severo deterioro renal los datos de farmacocinética actualmente disponibles no justifican una recomendación absoluta en la reducción de la dosificación al administrar la preparación oral a estos pacientes, pero puede ser prudente usar una dosis reducida inicialmente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se recomiendan vacunaciones con las vacunas de organismos vivos en los individuos inmunocomprometidos.

El ácido nalidíxico junto con altas dosis intravenosas de Melfalán ha causado muertes en niños debido a enterocolitis hemorrágica.

La función renal dañada se ha descrito en pacientes con trasplante de médula ósea que fueron condicionado con alta dosis de melfalán intravenosa y quienes como consecuencia recibieron ciclosporina para prevenir las reacciones de rechazo de injerto.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría D

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Melfalán fue embrioletal y teratogénico en las ratas seguida la administración oral (6 a 18 mg/m²/día durante 10 días) e intraperitoneal (18 mg/m²). Las malformaciones resultantes de Melfalán incluyeron alteraciones del cerebro

(subdesarrollo, deformación, meningocele, y encefalocele) y el ojo (enofthalmia y microftalmos), reducción de la mandíbula y posterior, así como hepatocele (exomfalia).

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras está tomando esta droga, el paciente debe informarse del riesgo potencial al feto. Deben aconsejarse a las mujeres de potencial de maternidad que eviten el embarazo.

Teratogenicidad:

El potencial teratogénico de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS no se ha estudiado. En vista de sus propiedades mutagénicas y la similitud estructural a los compuestos teratogénicos conocidos, es posible que MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS podría causar defectos congénitos en la descendencia de pacientes tratadas con la medicina.

Efectos en la fertilidad:

El MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS causa supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas que producen la amenorrea en un número significativo de pacientes.

Hay evidencia de algunos estudios en animales que MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS puede tener un efecto adverso en la espermatogénesis. Por consiguiente, es posible que el Melfalán tabletas recubiertas puede causar la esterilidad temporal o permanente en los pacientes masculinos.

Madres lactantes:

Las madres que reciben el MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS no deben alimentar a pecho.

Uso pediátrico:

La seguridad y eficacia de MELFALÁN TABLETAS RECUBIERTAS en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Síntomas y signos:

Los efectos gastrointestinales, incluyendo la náusea, vómito y la diarrea son los más frecuentes signos tempranos de sobredosis oral agudo.

El principal efecto tóxico es la supresión de médula ósea, conduciendo a leucopenia, trombocitopenia y anemia.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS:

Las medidas de apoyo generales, junto con transfusiones apropiadas de sangre y plaquetas, debe instituirse si es necesario, y considerar la hospitalización, cubriendo con agentes anti-infecciosos, y el uso de factores de crecimiento hematológicos.

No hay antídoto específico. El cuadro de la sangre debe supervisarse estrechamente por lo menos 4 semanas seguida la sobredosis hasta que haya evidencia de recuperación.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01AA03

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

El Melfalán es un agente alquilante del tipo mostaza nitrogenada. El Melfalán es un agente alquilante bifuncional y no es específico de la fase del ciclo celular. La actividad ocurre como resultado de la formación de un ión inestable etilenimonio que alquila o se enlaza con muchas estructuras moleculares intracelular incluyendo los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe principalmente al enlace a las cadenas de ADN y ARN, así como a la inhibición de la síntesis de proteína.

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

La absorción de Melfalán se encontró ser altamente variable en 13 pacientes a los que se les administró oralmente 0.6 mg/kg peso corporal, con respecto a ambos el tiempo al primer aclaramiento de la medicina en el plasma (rango 0 a 336 minutos) y a la concentración del pico plasmático (rango 70 a 630 ng/ml). En 5 de los pacientes a los que fueron dados una dosis intravenosa equivalente, la biodisponibilidad media absoluta de Melfalán fue encontrada ser $56 \pm 27\%$. La vida media de eliminación plasmática terminal fue 90 ± 57 minutos con un 11 % de la medicina recobrada en la orina por encima de 24 horas.

En un estudio de 18 pacientes a los que se les administró oralmente Melfalán de 0.2 a 0.25 mg/kg de peso corporal, una concentración máxima plasmática (rango 87 a 350 ng/ml) se alcanzó dentro de 0.5 a 2.0 horas. La vida media de eliminación media fue 1.12 ± 0.15 horas.

La administración de Melfalán inmediatamente después de la comida demoró un tiempo para lograr las concentraciones plasmáticas máximas y redujo el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre 39 y 45 %.

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

No se procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de marzo de 2021