

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ALKERÁN® 2 mg (Melfalán)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	2,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar con 25 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASPEN LABS S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
Fabricante, país:	EXCELLA GMBH & CO. KG, Feucht, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-18-095-L01
Fecha de Inscripción:	3 de diciembre de 2018
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Melfalán	2,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Alkeran® tabletas recubiertas se indica en el tratamiento de:

Mieloma múltiple;

Adenocarcinoma ovárico en etapa avanzada;

Alkeran® tabletas recubiertas puede emplearse en el tratamiento de:

Cáncer de mama: Alkeran®, administrado ya sea solo o en combinación con otros fármacos, posee un efecto terapéutico significativo en una proporción de pacientes que padecen cáncer de mama en etapa avanzada;

Policitemia rubra vera: Alkeran® es eficaz en el tratamiento de una proporción de pacientes que padecen policitemia vera.

Contraindicaciones:

Alkeran® no debe administrar se a pacientes que hayan sufrido una reacción previa de hipersensibilidad al Melfalán.

Precauciones y advertencias especiales y precauciones de uso:

Alkeran® Es un agente citotóxico activo que sólo debe emplearse bajo la dirección de médicos experimentados en la administración de este tipo de agentes.

La inmunización con alguna vacuna elaborada con microorganismos vivos posee el potencial de ocasionar una infección en los anfitriones inmunodeficientes. Por tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. Manejo seguro de Alkeran® (ver Instrucciones para su Uso y Manejo)

Vigilancia

Debido a que Alkeran® es un agente mielodepresor potente, es esencial llevar a cabo una vigilancia cuidadosa de los hemogramas, con el fin de evitar, tanto la posibilidad de que se presente una mielodepresión excesiva, como el riesgo de aplasia medular irreversible. Es posible que los recuentos de células sanguíneas sigan descendiendo aún después de haber suspendido el tratamiento, por lo que al primer signo que indique un descenso anormalmente significativo en los recuentos de leucocitos o plaquetas, debe interrumpirse el tratamiento de manera temporal. En vista del aumento en la toxicidad de la médula ósea, Alkeran® debe emplearse con precaución en aquellos pacientes sometidos recientemente a radioterapia o quimioterapia.

Insuficiencia renal

La depuración de Alkeran® puede verse reducida en aquellos pacientes con insuficiencia renal, los cuales también pueden presentar depresión urémica de la médula ósea. Por tanto, puede requerirse una reducción en el régimen de dosificación (ver Posología y Método de Administración); se debe vigilar de cerca a estos pacientes.

Mutagenicidad

Se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco.

Carcinogenicidad

Se ha comunicado que Alkeran®, al igual que otros agentes alquilantes, es leucemógeno. Han surgido comunicaciones de casos de leucemia aguda que tienen lugar después del tratamiento con Alkeran® de enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de crioaglutinina y cáncer ovárico.

En las pacientes con cáncer ovárico que recibieron agentes alquilantes, hubo un aumento significativo en la incidencia de leucemia aguda, en comparación con las que no mostraron haber empleado esta clase de agentes, incluyendo Alkeran®.

Cuando se considere el uso de Alkeran®, debe ponderarse el riesgo leucemógeno contra el beneficio terapéutico potencial.

Efectos indeseables:

No existe documentación clínica actual para este producto que sirva como apoyo para poder determinar la frecuencia de ocurrencia de las reacciones adversas. Es posible que la incidencia de las reacciones adversas varíe de acuerdo con la indicación, la dosis recibida y cuando el medicamento se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia: Muy común $\geq 1/10$, común $\geq 1/100$ y $< 1/10$, no común $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, rara $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$, muy rara $< 1/10000$.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy común: Depresión medular que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Raro: Anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunitario

Raros: Reacciones alérgicas (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de reacciones alérgicas al Melfalán, como urticaria, edema, exantemas y choque anafiláctico, después de la dosificación inicial o subsiguiente, en particular, después de la administración intravenosa.

En raras ocasiones, también se ha comunicado paro cardíaco asociado con estas reacciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Neumonía intersticial y fibrosis pulmonar (con inclusión de casos mortales).

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Náuseas, vómito y diarrea; estomatitis a dosis elevadas.

Raro: Estomatitis a la dosis convencional.

Se han comunicado efectos gastrointestinales, como náuseas y vómito, en una proporción de hasta 30 % de los pacientes que reciben Melfalán a dosis orales convencionales.

Trastornos hepato biliares

Raros:

Trastornos hepáticos que van de anomalías en las pruebas de función hepática, a manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común: Alopecia a dosis elevadas.

Común: Alopecia a la dosis convencional.

Raros: Exantemas maculopapulosis y prurito (ver Trastornos del sistema inmunitario).

Trastornos renales y urinarios

Común: En las primeras etapas de la terapia con Melfalán, en pacientes con mieloma que exhiben deterioro renal, se ha observado una elevación temporal significativa en los niveles sanguíneos de urea.

Posología y modo de administración:

General

Alkeran® es un fármaco citotóxico que se clasifica dentro de la clase general de agentes alquilantes. Debe prescribirse sólo por médicos experimentados en el control de enfermedades malignas con este tipo de medicamentos. Como Alkeran® es mielodepresor, es esencial que se realicen frecuentemente hemogramas durante la terapia; si es necesario, el régimen de dosificación debe atrasarse o ajustarse (ver Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

Después de su administración oral, la absorción de Alkeran® es variable. Es posible que se requiera aumentar cuidadosamente el régimen de dosificación hasta observar una mielodepresión, con el fin de asegurar que se hayan alcanzado niveles potencialmente terapéuticos.

Mieloma múltiple

Un programa típico de dosificación oral consiste en 0,15 mg/Kg de peso corporal/día, administrados en dosis divididas por cuatro días y con repeticiones a intervalos de 6 semanas.

Sin embargo, se han usado diversos regímenes, por lo que debe consultarse la literatura científica para obtener información detallada.

Es posible que la administración de la formulación oral de Alkeran® en combinación con prednisona sea más eficaz que la de Alkeran® solo.

Generalmente la combinación se lleva a cabo en forma intermitente. Aparentemente, los resultados no mejoran al prolongar el tratamiento por más de un año en aquellos pacientes que responden bien al mismo. Aparentemente, los resultados no mejoran al prolongar el tratamiento por más de un año en aquellos pacientes que responden bien al mismo.

Adenocarcinoma ovárico en etapa avanzada

Un régimen típico de dosificación consiste en 0,2 mg/kg de peso corporal/día, administrados vía oral durante 5 días. Este régimen se repite cada 4 – 8 semanas, o inmediatamente después de que se presente una recuperación en el recuento de células sanguíneas periféricas.

Cáncer de mama

Alkeran® ha sido administrado vía oral a una dosis de 0,15mg/kg de peso corporal, ó 6mg/m² de área de superficie corporal/día, durante 5 días, repitiéndose cada 6 semanas. Se disminuyó el régimen de dosificación en los pacientes que exhibieron toxicidad medular.

Policitemia rubra vera

Para inducir la remisión se han empleado dosis diarias de 6 a 10mg, administradas durante 5 a 7 días. Posteriormente se administró una dosis diaria de 2 a 4 mg hasta lograr un control satisfactorio de la enfermedad. En la terapia de mantenimiento, se ha utilizado una dosis de 2 a 6mg, administrada una vez a la semana.

En vista de la posible mielodepresión severa que podría ocurrir, como resultado de la administración continua de Alkeran®, es esencial que con frecuencia se realicen hemogramas durante la terapia, con ajustes en la dosificación o rupturas en el tratamiento, según sea apropiado, con el fin de mantener un cuidadoso control hematológico.

Uso en niños

Sólo en casos muy raros Alkeran®, administrado dentro del intervalo convencional de dosificación, se indica en niños, por lo que no pueden proporcionarse directrices absolutas de dosificación.

Uso en pacientes de edad avanzada

Aunque con frecuencia se emplea Alkeran® a la dosis convencional en pacientes de edad avanzada, no se dispone de información específica relacionada con su administración a este subgrupo de pacientes.

Dosis en casos de insuficiencia renal

(Ver Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

La depuración de Alkeran®, aunque es variable, puede verse reducida en los pacientes con insuficiencia renal.

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles no justifican alguna recomendación absoluta, concerniente a la reducción en la dosificación de Alkeran® tabletas recubiertas, al administrarse a pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, es posible que sea prudente emplear inicialmente un régimen de dosificación reducido hasta que se establezca un nivel de tolerabilidad.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ninguna conocida.

Uso en Embarazo y lactancia:

No se ha estudiado el potencial teratogénico de Alkeran®. En vista de sus propiedades mutagénicas y su similitud estructural con algunos compuestos teratogénicos conocidos, existe la posibilidad de que el Melfalán ocasione anomalías congénitas en la descendencia de los pacientes tratados con este fármaco. Alkeran® ocasiona depresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, dando como resultado casos de amenorrea en una cantidad significativa de pacientes.

A partir de estudios realizados con animales, existen indicios de que Alkeran® pueda desencadenar alguna reacción adversa sobre la espermatogénesis. Por tanto, es posible que Alkeran® ocasione esterilidad temporal o permanente en los pacientes varones. Como ocurre con toda la quimioterapia citotóxica, deben ponerse en práctica métodos anticonceptivos adecuados cuando alguno de los miembros de la pareja esté recibiendo tratamiento con Alkeran®.

Siempre que sea posible, debe evitarse el uso de Melfalán durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, debe ponderar se el riesgo potencial para el feto contra el beneficio esperado para la madre. Las madres que reciben tratamiento con Alkeran® no deben amamantar a sus hijos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No existen datos.

Sobredosis:

Los signos más comunes que se presentan inmediatamente después de una sobredosificación oral aguda son efectos gastrointestinales, con inclusión de náuseas, vómito y diarrea.

El efecto tóxico principal consiste en depresión medular, que conduce a leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Si es necesario, deben instituirse medidas generales de soporte, junto con transfusiones adecuadas de sangre y plaquetas. Asimismo, se debe considerar la hospitalización, el uso de agentes antisépticos y el uso de factores de crecimiento hematológico. No existe antídoto específico alguno. Se debe vigilar estrechamente el hemograma al menos durante 4 semanas, después de la sobredosificación y hasta que haya indicios de recuperación.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01AA03 Análogo de la mostaza nitrogenada

El Melfalán es un agente alquilante bifuncional. La formación de iones intermediarios de carbonio, a partir de cada uno de los dos grupos de bis-2-cloroetilo, permite la alquilación a través del enlace covalente con el 7-nitrógeno de guanina en el ADN, dando lugar a la unión cruzada con dos tiras de ADN y, por consiguiente, evitando la replicación celular.

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

Absorción	Variable e incompleta
Distribución	Volumen de distribución: 0.5-0.6 L/kg a través del agua total corporal
Unión a proteínas	60% a 90%; primariamente a albúmina, 20% a α 1-ácido glicoproteína.
Metabolismo	Hepático; hidrólisis química a monohidroximelfalan y dihidroximelfalan
Biodisponibilidad	Impredecible; 61% \pm 26, disminuyendo con dosis repetidas
Vida media de eliminación	Terminal: I.V.: 1.5 horas; oral: 1-1.25 horas
Tiempo para el pico en plasma	Alrededor de 1-2 horas
Excreción	Oral: Heces (20% a 50%); orina (10% a 30% como droga sin cambios)

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

Manejo seguro de Alkeran® tabletas recubiertas

Alkeran® tabletas recubiertas debe manejarse siguiendo las directrices sobre el manejo de fármacos citotóxicos, con apego a las recomendaciones y/o reglamentaciones locales existentes. Siempre y cuando la película externa de recubrimiento de la tableta se encuentre intacta, no existe riesgo alguno en el manejo de Alkeran® tabletas recubiertas.

Alkeran® tabletas recubiertas no deben dividirse.

Eliminación

Alkeran® tabletas recubiertas deben destruirse de acuerdo con los requerimientos regulatorios locales pertinentes, concernientes a la eliminación de fármacos citotóxicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de diciembre de 2018.