

**VENTA BAJO RECETA**

**POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE VIA I.V.**

# Melfalán 50 mg Bioeticos<sup>®</sup>

**COMPOSICIÓN:**

**Cada frasco vial con polvo liofilizado contiene:** Melfalán (equivalente a 55,97 mg de Melfalán HCl) 50 mg; Excipientes c.s.

**Cada frasco vial con disolvente de 10 mL contiene:** Citrato de sodio anhidro 200 mg; Propilenglicol 6,00 mL; Etanol 96% 0,52 mL; Agua para inyección c.s.p. 10 mL.

**MECANISMO DE ACCIÓN:**

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.

**FARMACOCINÉTICA:**

*-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 α1 glicoproteína. Además, los estudios de unión de melfalán han revelado la existencia de un componente irreversible atribuible a la reacción de alquilación con proteinas 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.

## ANTINEOPLÁSICO

*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.

**INDICACIONES:**

-Melfalán, a la dosis intravenosa convencional, está indicado en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de ovario.

-Melfalán 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, 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.

**POSOLOGÍA:**

*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 trombotico. 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. 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.

*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.

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 regimenes.

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.

*Poblaciones especiales*

*-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 mefalán 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 melfalan 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 meloedepresión 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 melfalan 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.

**MODO DE USO:**

*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).

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 cristalizaciones 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.

**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 pueden ser eliminados 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 transparente, 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 cristalizaciones 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.

**CONTRAINDICACIONES:**

Insuficiencia al principio activo o a alguno de los excipientes. Mielosupresión severa (leucocitos < 2.000 mm3, trombocitos < 50.000 / mm3). Melfalán no debe ser usado durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, ni durante la lactancia.

## REACCIONES ADVERSAS:

Para este producto 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.

**-Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):** Frecuentes: La leucemia aguda 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 disminuir 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.

**-Trastornos del sistema inmunológico:** Raras: Reacciones alérgicas.

Poco frecuentemente se han registrado casos de reacciones alérgicas 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 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 puede reducir la gravedad de la lesión gastrointestinal inducida por melfalán a dosis elevadas.

**-Trastornos hepatobiliares:** Raras: Trastornos hepáticos desde test de función hepática anormal hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia. Enfermedad venooclusiva tras tratamiento con altas dosis.

**-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy frecuentes: alopecia a dosis elevadas. Frecuentes: alopecia a dosis normales. Raras: erupciones maculopapulares y prurito.

**-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Inyección, tras perfusión en extremidad aislada: Muy frecuentes: atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, creatinina sanguínea aumentada. Frecuentes: síndrome compartimental. 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.

**-Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:** Frecuentes: Azoospermia y amenorrea.

**-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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.mspbs.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos".

Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: [farmacovigilancia.dnvsr@mspbs.gov.py](mailto:farmacovigilancia.dnvsr@mspbs.gov.py).

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

MELFALÁN ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO QUE SE EMPLEA BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE TALES AGENTES.

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 requeridos, 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. Este producto no debe ser usado en dosis por encima de 140 mg/m<sup>2</sup> sin el rescate hematopoyético con células madres.

### -Trastornos hematológicos (monitoreo)

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. En pacientes con insuficiencia renal, los niveles de urea en sangre pueden elevarse temporalmente durante el tratamiento con melfalán, y puede causar una 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.

### -Mutagenicidad

Se han observado anomalías cromosómicas en pacientes tratados con melfalán.

### -Carcinogenicidad (segundas neoplasias malignas primarias)

\*Leucemia mielógena aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD)

Melfalán 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, 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 anticonceptivo 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 período 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.

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.

### Uso durante el embarazo y la lactancia

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.

**-Embarazo:** 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 conservación de esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad a consecuencia del tratamiento.

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.

### 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.

## RESTRICCIONES DE USO:

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con insuficiencia renal y hepática, trombocitopenia, anemia, tromboembolismo venoso.

## INTERACCIONES:

En pacientes inmunodeprimidos no se recomienda la vacunación con vacunas con microorganismos vivos. La administración de ácido nalidixico 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.

## 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. En caso de sobredosis concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos, Tel.: (595-21) 220 418 - Asunción, Paraguay.

## PRESENTACIONES:

- Caja conteniendo frasco vial con polvo liofilizado para solución inyectable + frasco vial con disolvente.

### **Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).**

**Mantener fuera del alcance de los niños.**



Elaborado por **Shilpa Medicare Limited**  
Parcela N° 20-26, Pollepal, Jachherla,  
Distrito de Mahaboobnagar, India.  
**Para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**  
**División Bioéticos** Atlixo Galfre N° 151 y Calle 1  
San Lorenzo, Paraguay - Tel.: (595 21) 521 390  
[laboratorio@eticos.com.py](mailto:laboratorio@eticos.com.py) - [www.eticos.com.py](http://www.eticos.com.py)  
D.T.: Q.F. Myriam Cabrera de Paredes - Reg. N° 2837  
Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.