



Agente alquilante bifuncional perteneciente al grupo de las mostazas nitrogenadas que forma enlaces covalentes con el ADN, lo que inhibe la replicación celular. Los agentes alquilantes poseen dos propiedades que los hacen candidatos ideales para ser componentes de los regímenes de acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos: una curva dosis-respuesta con una pronunciada pendiente que no alcanza meseta y la mielotoxicidad como toxicidad limitante.

USO CLÍNICO

En adultos:

Las dosis elevadas por vía intravenosa (i.v.) pueden utilizarse en el tratamiento del mieloma múltiple: con o sin trasplante autólogo de médula ósea, bien como tratamiento de primera elección o para consolidar la respuesta a la quimioterapia citorreductora convencional.

Las dosis convencionales por vía i.v. pueden utilizarse en el tratamiento de:

- Mieloma múltiple: solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos, resulta tan eficaz como la formulación oral en el tratamiento del mieloma múltiple.
- Cáncer de ovario: administrado solo o en combinación con otros fármacos citotóxicos.

En perfusión regional arterial, está indicado en el tratamiento de:

- Melanoma maligno localizado de las extremidades.
- Sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades.

En niños:

Su uso en niños a las dosis convencionales es excepcional, por lo que no se pueden establecer unas pautas de dosificación. Se ha utilizado en dosis altas junto con trasplante de médula (**A**), empleando pautas de posología basadas en el área de superficie corporal.

Indicado en el **neuroblastoma de la infancia (A)** a dosis elevadas por vía i.v. con trasplante autólogo de médula ósea, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos, para consolidar la respuesta al tratamiento convencional.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Regímenes de acondicionamiento para trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas:

Se puede seguir una de estas tres pautas i.v.:

- 140 mg/m² (2 días antes del trasplante) combinado con busulfán.
- 180 mg/m² (con pre- y poshidratación), 12-30 h previas al trasplante.

- 45 mg/m²/día durante 4 días, comenzando 8 días antes al trasplante (combinado con busulfán o etopósido y carboplatino).

Neuroblastoma avanzado:

100 y 200 mg/m² por vía i.v. (a veces divididos en partes iguales durante 3 días consecutivos) junto con trasplante autólogo de médula ósea, solo o en combinación con radioterapia y/u otros fármacos citotóxicos.

Insuficiencia renal:

Vía oral: **en adultos** con daño renal moderado-grave, se debe considerar reducir la dosis inicial.

Como orientación, existen recomendaciones para ajustar la dosis en adultos según el aclaramiento de creatinina (ClCr) basándose en la dosis oral de 6 mg/día:

- ClCr 10-50 ml/min: 75% de la dosis.
- ClCr <10 ml/min: 50% de la dosis.

Vía i.v.: si existe alteración moderada-grave y/o BUN ≥30 mg/dl, la dosis inicial debe reducirse un 50% y la posología posterior debe establecerse de acuerdo a la respuesta hematológica. Si se emplean dosis altas, reducir la dosis un 50% cuando la creatinina sérica sea superior a 1,5 mg/dl. Otras fuentes indican que en trasplante autólogo de células progenitoras, si la creatinina sérica >2 mg/dl, la dosis se reducirá de 200 a 140 mg/m².

Administración:

- Oral: administrar con el estómago vacío (1 h antes o 2 h después de la ingesta).
- Infusión i.v. inmediata tras su reconstitución y dilución, durante 15-30 min a una velocidad que no exceda los 10 mg/min, pero intentando que esté todo administrado en 1 h (el tiempo transcurrido desde la preparación de la solución hasta el final de la infusión no debe superar los 90 min porque la solución es inestable). La solución debe administrarse inyectando lentamente en una solución de perfusión i.v. de flujo rápido a través de un catéter o una línea venosa central. Utilizar una vía venosa central si se administra una dosis elevada con o sin trasplante de médula ósea autólogo.

CONTRAINDICACIONES

No administrar a pacientes que hayan experimentado previamente una reacción de hipersensibilidad al fármaco o alguno de los excipientes, o que hayan presentado resistencia a este agente.

PRECAUCIONES

- En la administración de dosis elevadas, considerar la administración profiláctica de agentes antiinfecciosos y productos sanguíneos si es necesaria, y el mantenimiento de una eliminación renal elevada durante el periodo inmediatamente posterior a la administración mediante hidratación y diuresis forzada.
- Vigilar a los pacientes con función renal alterada por la posibilidad de presentar una supresión

medular urémica.

- Riesgo de aparición de leucemia.
- Control del recuento sanguíneo al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible en la médula ósea. Al primer síntoma de una gran disminución anormal en el recuento de leucocitos ($<3000/\text{mm}^3$) o plaquetas ($<100\ 000/\text{mm}^3$), interrumpir temporalmente el tratamiento.
- Pacientes que se han sometido recientemente a radioterapia o quimioterapia por un mayor riesgo de toxicidad en la médula ósea.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos y los datos de vigilancia poscomercialización muy frecuentes ($\geq 10\%$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos; para el resto, consultar la ficha técnica.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: depresión de la médula ósea que deriva en leucopenia, trombocitopenia y anemia. La toxicidad limitante a dosis convencionales de melfalán es la aplasia medular, especialmente en pacientes con afectación renal y que hayan recibido previamente quimioterapia o radioterapia. El nadir se alcanza entre los días 14-21 y la recuperación entre los días 28-35. A dosis altas, la aplasia puede ser irreversible y se asocia a mucositis grave.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea; estomatitis a altas dosis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia a dosis elevadas y normales.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (inyección, tras perfusión en extremidad aislada): atrofia muscular, fibrosis muscular, mialgia, creatina-quinasa sanguínea aumentada y síndrome compartimental.
- Trastornos renales y urinarios: en pacientes con daño renal, se ha observado elevación significativa temporal de la urea en la sangre en los estadios tempranos de tratamiento de mieloma.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: sensación de acaloramiento y/u hormigueo.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Vacunas con microorganismos vivos: no se recomiendan en pacientes inmunodeprimidos.
- Ácido nalidíxico: muertes en niños cuando se administra con melfalán en altas dosis por vía i.v. por enterocolitis hemorrágica.
- Ciclosporina: riesgo de alteración de la función renal en pacientes con trasplante de médula ósea tratados previamente con altas dosis de melfalán por vía i.v. y que se trataron posteriormente con ciclosporina para prevenir la enfermedad injerto contra el huésped.
- Cisplatino: posible aumento de la toxicidad de melfalán secundaria a la alteración renal por cisplatino.
- Clorambucilo: hipersensibilidad cruzada que se manifiesta como erupción cutánea.
- Cimetidina: reduce la disponibilidad oral de melfalán.
- Digoxina: posible reducción de la absorción de digoxina, con pérdida de su actividad terapéutica.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Comprimidos: dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, macrogol/PEG 400, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y dióxido de titanio.
- Vial de polvo liofilizado: ácido clorhídrico y povidona K12.
- Vial de solvente-diluyente: citrato sódico, propilenglicol, etanol (96%) y agua para inyección.

Preparación:

Disolver el contenido del vial con 10 ml de solvente-diluyente adjunto (concentración resultante: 5 mg/ml) y agitar vigorosamente hasta su completa disolución. Diluir inmediatamente en ClNa al 0,9% (nunca con glucosa, ya que son incompatibles), hasta que la solución resultante no exceda 0,45 mg/ml.

Conservación:

- Comprimidos: en nevera y protegidos de la luz.
- Vial: a temperatura ambiente por debajo de 30 °C y protegido de la luz.

La solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso porque presenta una estabilidad limitada; la perfusión debe completarse en 90 min tras la reconstitución. No guardar en la nevera porque pueden producirse precipitados.

Presentaciones comerciales: Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

En la fecha de revisión de la ficha, la presentación oral podía solicitarse como medicamento extranjero (Melfalán Aspen® 2 mg, en comprimidos).

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, *et al.* Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5.^a ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007.
- Berthold F, Boos J, Burdach S, *et al.* Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(9):649-58.
- Ficha técnica Alkeran. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. En: Food and Drug Administration (FDA). Maryland, Estados Unidos [en línea] [consultado el 19/11/2012]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.
- Micromedex Healthcare® Series. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex

DRUGDEX® System; 1974-2012 [en línea] [consultado el 19/11/2012]. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch.

- Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, *et al.* Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3997-4002.
- Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [en línea] [consultado el 01/12/2020]. Disponible en: www.uptodate.com.
- Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, *et al.* High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;44(4):348-57.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).