

ALKERAN®
(melfalana)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

2 mg

Alkeran[®] melfalana 2 mg

Modelo de texto de bula para profissionais de saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alkeran[®]
melfalana

APRESENTAÇÃO

Alkeran[®] é apresentado na forma de comprimidos revestidos, contendo 2 mg de melfalana, e acondicionados em embalagens com 25 unidades.

USO ORAL
USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de **Alkeran[®]** contém: melfalana2 mg
excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, sílica anidra coloidal, hipromelose*, dióxido de titânio*, macrogol* e água purificada q.s.p.1 comprimido
*componentes do revestimento

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Alkeran[®] comprimidos é indicado para o tratamento de mieloma múltiplo e adenocarcinoma ovariano avançado.

Alkeran[®] comprimidos também pode ser usado no tratamento de:

- Câncer de Mama: **Alkeran[®]**, tanto em monoterapia quanto em combinação com outras drogas, tem um efeito terapêutico significativo em pacientes que sofrem de câncer de mama avançado.
- Policitemia Vera: **Alkeran[®]** é efetivo no tratamento de alguns pacientes com Policitemia Vera.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de mieloma múltiplo, doses combinadas de melfalana, prednisona e talidomida demonstraram uma melhor resposta no tratamento e no tempo de sobrevida livre de progressão da doença, em pacientes idosos, quando comparado com o tratamento padrão com melfalana e prednisona. Após acompanhamento médio de 38.1 meses, a média da sobrevida livre de progressão foi de 21.8 meses para aqueles submetidos ao tratamento com melfalana, prednisona e talidomida e 14.5 meses para aqueles submetidos ao tratamento padrão. No estudo foram incluídos 331 pacientes. [1]

Um total de 205 mulheres com câncer de ovário com estágio II ou IV que tiveram a doença persistente após o tratamento inicial foram tratadas com melfalana (8 mg/m² por via oral, durante 4 dias) ou a combinação de melfalana (6 mg/m² durante 4 dias) e hexametilmelamina (120 mg/m² por 14 dias) a cada 4 semanas. Não houve diferença na sobrevida global entre os dois tratamentos, mas o grupo de pacientes cuja doença progrediu à quimioterapia inicial apresentou maior sobrevida quando tratadas com a combinação de duas drogas. [2]

Foram estudados 27 pacientes com Policitemia Vera e reações hematológicas adversas, cuja doença requer supressão da função da Medula Óssea, foram tratados com melfalana entre 20 e 72 meses, apresentando resultados de bons a excelentes, no terceiro mês, em 24 dos 27 pacientes. Ao final de um ano, 14 dos 27 pacientes não apresentavam evidências da doença, com esses resultados sendo suficientemente bons para estabelecer melfalana como um dos mais efetivos tratamentos no controle da policitemia vera (Gerald L et al 1970) [3]

[1] PALUMBO, A. et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 112(8): 3107-14, 2008.

[2] PATER, JL. et al. Second-line chemotherapy of stage III-IV ovarian carcinoma: a randomized comparison of melphalan to melphalan and hexamethylmelamine in patients with persistent disease after doxorubicin and cisplatin. *Cancer Treat Rep*. 71(3): 277-81, 1987.

[3] LOGUE, GL. et al. Melphalan therapy of polycythemia vera. *Blood*. 36(1): 70-86, 1970.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação

A melfalana é um agente alquilante bifuncional. A formação de intermediários de carbono de cada um dos dois grupos bis-2-clorostil propicia a alquilação através de ligação covalente com o 7-nitrogênio de guanina no DNA, ligando, de modo cruzado, duas cadeias de DNA e, deste modo, impedindo a replicação celular.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

A absorção oral da melfalana é altamente variável, no que diz respeito ao tempo da primeira detecção da droga no plasma e ao pico de concentração plasmática.

Em estudos que avaliaram a biodisponibilidade absoluta da melfalana o resultado médio encontrado foi entre 56-85%.

A administração intravenosa pode ser usada para evitar a variabilidade na absorção associada ao tratamento mieloablativo.

Em um estudo com 18 pacientes que receberam 0,2 a 0,25 mg/kg de melfalana, por via oral, a concentração plasmática máxima (faixa de 87 a 350 ng/ml) foi alcançada dentro de 0,5 a 2,0 horas.

A administração de **Alkeran**[®], imediatamente após a ingestão de alimentos, prolongou o tempo necessário para se atingir o pico de concentração plasmática e reduziu a área sob a curva de concentração plasmática-tempo entre 39-54%.

Distribuição

A melfalana liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas, com percentual de ligação variando entre 69%-78%. Há evidências de que a ligação à proteínas plasmáticas é linear na taxa de concentração plasmática usualmente encontrada na terapia de dose padrão, mas a ligação pode se tornar dose dependente nas concentrações observadas em tratamento com altas

doses. A albumina sérica é a proteína de maior ligação, ocorrendo em cerca de 55% a 60% das ligações e 20% das ligações a α 1-glicoproteína ácida. Além disso, os estudos de ligação da melfalana revelaram a existência de um componente irreversível atribuível a reação de alquilação com proteínas plasmáticas.

A melfalana apresenta limitada penetração na barreira hematoencefálica. Diversos investigadores coletaram amostras do fluido cérebroespinal e não detectaram a droga. Concentrações baixas (~10% da plasmática) foram observadas em um estudo de doses únicas e elevadas em crianças.

Biotransformação

Dados *in vivo* e *in vitro* sugerem que a taxa de degradação espontânea ao invés do metabolismo enzimático é o maior determinante do tempo de meia-vida da droga no homem.

Eliminação

Em 13 pacientes que receberam melfalana via oral na dose 0,6mg/kg de peso corporal, a média da meia-vida plasmática de eliminação terminal foi de 90 ± 57 minutos, com 11% da droga recuperada na urina após 24 horas.

Em 18 pacientes que receberam melfalana via oral na dose 0,2 – 0,25mg/kg de peso corporal, a meia-vida de eliminação média foi de $1,12 \pm 0,15$ h.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Alkeran**[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Alkeran[®] não deve ser utilizado durante a amamentação.

Alkeran[®] não deve ser utilizado por pacientes nos quais o câncer se mostrou resistente a melfalana.

Categoria D de risco na gravidez:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ALKERAN[®] É UM AGENTE CITOTÓXICO ATIVO PARA USO SOMENTE SOB A SUPERVISÃO DE MÉDICOS EXPERIENTES NA ADMINISTRAÇÃO DESTES AGENTES.

A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos têm o potencial de causar infecções em pacientes imunocomprometidos. Desta forma, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microorganismos vivos.

Monitoramento: como **Alkeran**[®] é um potente agente mielossupressor, é essencial que seja dada atenção cuidadosa às contagens de células sanguíneas, a fim de evitar a possibilidade de excessiva mielossupressão e o risco de aplasia medular irreversível.

As contagens sanguíneas podem continuar a cair após a suspensão do tratamento. Desta forma, ao primeiro sinal de uma queda brusca nas contagens de leucócitos ou plaquetas, o tratamento deve ser temporariamente interrompido.

Alkeran[®] deve ser usado com cautela em pacientes recentemente submetidos à radioterapia ou quimioterapia, tendo-se em vista o aumento de toxicidade na medula óssea.

Populações especiais

Insuficiência renal:

O *clearance* do **Alkeran**[®] pode se mostrar reduzido em pacientes com insuficiência renal, os quais também podem apresentar mielossupressão, devido à uremia. Desta forma, pode ser necessária uma redução da dose e realizar o monitoramento destes pacientes (ver Posologia e Modo de Usar).

Pacientes idosos:

Nenhuma correlação foi demonstrada entre a idade e o *clearance* de melfalana ou com a meia-vida de eliminação terminal (ver Posologia e Modo de Usar).

Mutagenicidade

Foram observadas aberrações cromossômicas em pacientes sob tratamento com a droga.

Carcinogenicidade (segunda neoplasia primária)

Leucemia mielóide aguda (LMA) e Síndrome mielodisplásica (SMD)

Alkeran[®], assim como outros agentes alquilantes, tem sido relatado por ser leucemogênico, especialmente em pacientes idosos após longa terapia combinada e radioterapia.

Há relatos de ocorrência de leucemia aguda após uso de melfalana em doenças como amiloidose, melanoma maligno, mieloma múltiplo, macroglobulinemia, câncer ovariano e síndrome de crioaglutinina.

Uma comparação de pacientes com câncer ovariano que receberam agentes alquilantes com aqueles que não receberam, demonstrou que o uso desses agentes, inclusive a melfalana, aumentou significativamente a incidência de leucemia aguda.

Antes do tratamento com **Alkeran**[®], ser iniciado, o risco leucemogênico deve ser considerado em relação ao benefício terapêutico potencial, especialmente se o uso da melfalana for associado com talidomida ou lenalidomida e prednisona, já que essas combinações aumentam o risco leucemogênico. Antes, durante e após o tratamento com melfalana, os pacientes devem ser avaliados pela equipe médica através de medidas usuais a fim de assegurar a detecção precoce do câncer e iniciar o tratamento, se necessário.

Tumores sólidos

O uso de agentes alquilantes tem sido associado ao desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária. Em particular, a melfalana em combinação com a lenalidomida e a prednisona e, em menor extensão, a talidomida e a prednisona foram associados ao aumento do risco de uma segunda neoplasia primária sólida em pacientes idosos com mieloma múltiplo recém-diagnosticados.

Características dos pacientes (por ex. idade, etnia), indicação primária e modalidades de tratamento (transplante, radioterapia), assim como fatores de risco ambientais (por ex. uso de tabaco) devem ser avaliados antes da administração de **Alkeran**[®].

Contraceptivos

Devido ao maior risco de tromboembolismo venoso em pacientes em tratamento com **Alkeran**[®] em associação à lenalidomida e prednisona ou em associação com a talidomida e prednisona ou dexametasona, contraceptivos orais combinados não são recomendados. Caso uma paciente esteja em uso de contraceptivo oral combinado, ela deve alterar para outro método contraceptivo confiável. O risco de tromboembolismo venoso continua por até 4 – 6 semanas após a interrupção do contraceptivo oral combinado.

Recomenda-se que os homens que estejam em tratamento com **Alkeran**[®] utilizem métodos para prevenção total da concepção durante e por até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se ainda realizar consulta sobre a preservação do esperma antes do tratamento devido à possibilidade de infertilidade irreversível como resultado do tratamento com melfalana.

Eventos Tromboembólicos

Alkeran[®] em associação com a lenalidomida e prednisona ou em associação com talidomida e prednisona ou dexametasona está associado com um maior risco de tromboembolismo venoso. Um esquema de tromboprolaxia deve ser administrado pelo menos nos 5 primeiros meses de tratamento, em especial em pacientes com fatores de risco trombótico adicional. A decisão de tomar as medidas antitrombóticas profiláticas deve ser realizada após avaliação cuidadosa dos fatores de risco subjacentes de cada paciente de forma individual.

Se o paciente apresentar qualquer evento tromboembólico, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapia anticoagulante. Uma vez que o paciente estiver estabilizado com o tratamento anticoagulante e todas as complicações do evento tromboembólico tenham sido controladas, a associação do **Alkeran**[®] com lenalidomida e prednisona ou talidomida e prednisona ou dexametasona pode ser reiniciada com a dose original, dependendo da avaliação benefício - risco. O paciente deve continuar com a terapia anticoagulante durante o tratamento com **Alkeran**[®].

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da melfalana nestas atividades.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Fertilidade

Alkeran[®] causa supressão da função ovariana em mulheres na pré-menopausa, resultando em amenorreia em um número significativo de pacientes.

Há evidências, oriundas de estudos em animais, de que Alkeran[®] possa levar a algum efeito adverso na espermatogênese. É também possível que **Alkeran[®]** venha causar esterilidade masculina transitória ou permanente.

Gravidez

Assim como ocorre com todo tipo de quimioterapia citotóxica, é preciso tomar precauções contraceptivas adequadas sempre que um dos parceiros estiver em tratamento com **Alkeran[®]**.

O potencial teratogênico de **Alkeran[®]** não foi estudado. Tendo-se em vista suas propriedades mutagênicas e sua similaridade estrutural a conhecidos compostos teratogênicos, é possível que a melfalana cause distúrbios congênitos em filhos de pacientes tratados com o referido medicamento.

O uso de melfalana deve ser evitado, sempre que possível, durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre. Em cada caso, deve ser considerado o risco potencial ao feto, em comparação ao benefício esperado para a mãe.

Amamentação

As mães em tratamento com **Alkeran[®]** não devem amamentar seus filhos.

Categoria D de risco na gravidez:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas com organismos vivos

A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos não é recomendada em pacientes imunocomprometidos.

Ácido Nalidíxico

O ácido nalidíxico, juntamente com altas doses intravenosas de melfalana, levou crianças à morte, devido à enterocolite hemorrágica.

Ciclosporina

Há interação medicamentosa da melfalana com ciclosporina e interações farmacocinéticas desta com alimentos e interferons.

Descreveu-se comprometimento da função renal em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, os quais foram pré-condicionados com altas doses intravenosas de melfalana e que, subsequentemente, receberam ciclosporina para prevenir a síndrome enxerto *versus* hospedeiro.

Bussulfano

Em pacientes pediátricos, para o regime bussulfano-melfalana, foi reportado que a administração do **Alkeran[®]** antes de 24 horas após a última administração oral do bussulfano pode influenciar no desenvolvimento de toxicidades.

Eventos Tromboembólicos

Alkeran[®] em associação com a lenalidomida e prednisona ou talidomida com prednisona ou dexametasona está associado com um maior risco de tromboembolismo venoso (Ver seção Advertências e Precauções).

Outras interações

A administração de **Alkeran**[®] logo após a ingestão de alimentos reduz a biodisponibilidade da melfalana administrada por via oral de 39 a 54%. **Alkeran**[®] comprimidos deve ser administrado antes das refeições.

Embora as interações específicas entre **Alkeran**[®] e produtos fitoterápicos, álcool, nicotina, as doenças e os exames não tenham sido estabelecidas, os médicos devem ainda avaliar a necessidade e os benefícios da droga contra o risco de eventos adversos para cada caso.

No caso de presença de doenças pré-existentes, o uso de agentes quimioterápicos pode agravar o estado do paciente ou causar efeitos colaterais que podem prejudicar a capacidade do paciente para executar tarefas especializadas.

É essencial realizar monitoramento com contagem frequente dos componentes do sangue durante o tratamento com agentes quimioterápicos como **Alkeran**[®] e a dosagem deve ser ajustada de acordo com a resposta hematológica. O tratamento deve ser interrompido se a contagem de plaquetas ou leucócitos caírem abaixo dos níveis aceitáveis (como a supressão da medula óssea ou leucopenia).

Alkeran[®] deve ser administrado com grande cautela se a contagem de neutrófilos foi recentemente deprimida por quimioterapia ou radioterapia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o produto na embalagem original sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos Físicos/características organolépticas

Alkeran[®] é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos a quase brancos, de um lado gravado com um A, e do outro gravado GX EH3.

Alkeran[®] é fornecido em frasco de vidro âmbar com fechamento resistente à criança, contendo 25 comprimidos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **Alkeran**[®] comprimidos deve seguir as diretrizes para o uso de drogas citotóxicas, de acordo com as recomendações regulatórias locais vigentes.

Desde que o revestimento do comprimido esteja intacto, não há riscos na manipulação de **Alkeran**[®].

Os comprimidos revestidos de **Alkeran**[®] não devem ser partidos ou mastigados.

A dose recomendada de **Alkeran**[®] depende de vários fatores, incluindo a indicação para o uso, a gravidade da doença, condições comórbidas do paciente, o estado hematológico do paciente e da via de administração. Portanto, como cada caso requer uma decisão clínica baseada em diversos fatores, recomendações de dose máxima diária não podem ser fornecidas.

Posologia

Alkeran[®] é uma droga citotóxica, que faz parte da classe geral de agentes alquilantes e, desta forma, somente deve ser prescrito por profissionais experientes no tratamento de distúrbios malignos com estes agentes.

Como **Alkeran**[®] é mielossupressor, é fundamental a realização de contagens de células sanguíneas durante o tratamento ajustando ou postergando as doses, se necessário (ver Advertências e Precauções).

A absorção de **Alkeran**[®] após a administração oral é variável. Pode ser necessário um aumento cuidadoso da dose, até que se note a mielossupressão, para que se assegure que os níveis potencialmente terapêuticos tenham sido alcançados.

Mieloma múltiplo:

Um esquema de dose oral típico é de 0,15 mg/kg de peso corporal/dia, em doses divididas por quatro dias, repetidos em intervalos de 6 semanas. Numerosos esquemas têm sido usados, entretanto, a literatura científica deve ser consultada para verificação de detalhes.

A administração de **Alkeran**[®] comprimidos, concomitantemente com prednisona, pode ser mais eficaz do que o uso de **Alkeran**[®] isoladamente. A combinação é normalmente usada em regime de dose intermitente.

O prolongamento do tratamento por mais de um ano, em pacientes que respondem a ele, não parece melhorar os resultados.

Adenocarcinoma ovariano avançado:

Um regime oral típico é 0,2 mg/kg de peso corporal/dia, por 5 dias. Este regime é repetido a cada 4 a 8 semanas, ou assim que a contagem sanguínea periférica for recuperada.

Câncer de mama:

Alkeran[®] tem sido administrado por via oral com uma dose de 0,15 mg/kg de peso corporal ou 6 mg/m² de área de superfície corporal/dia por 5 dias e repetido a cada 6 semanas. A dose deve ser reduzida se for observada toxicidade na medula óssea.

Policitemia Vera:

Para indução da remissão, doses orais de 6 mg a 10 mg diários por 5 a 7 dias têm sido usadas, depois 2 mg a 4 mg diariamente até que se atinja um controle satisfatório da doença.

Para manutenção da terapia são administrados 2 mg a 6 mg por semana.

Pode ocorrer uma mielossupressão grave se **Alkeran**[®] for administrado continuamente. Por isso, é essencial uma contagem sanguínea durante a terapia, com ajustes de dose ou interrupção do tratamento, conforme adequado, visando manter um cuidadoso controle hematológico.

Populações especiais**Uso em crianças:**

Utilizando-se o regime de dose convencional, **Alkeran**[®] é raramente indicado para crianças e a literatura não estabelece um regime de doses absoluto.

Uso em pacientes idosos:

Embora **Alkeran**[®] seja frequentemente utilizado nas doses convencionais em idosos, não há informação específica disponível sobre este uso neste grupo de pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal (ver Advertências e Precauções):

O *clearance* do **Alkeran**[®], embora variável, é reduzido em pacientes com insuficiência renal. Os dados farmacocinéticos disponíveis não justificam uma recomendação absoluta sobre a redução das doses de **Alkeran**[®] comprimidos para esse grupo de pacientes. Entretanto, seria prudente utilizar, inicialmente, uma dose reduzida, até que se obtenha tolerabilidade adequada.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

ALKERAN[®] É UM AGENTE CITOTÓXICO PARA USO SOMENTE SOB A SUPERVISÃO DE MÉDICOS EXPERIENTES NA ADMINISTRAÇÃO DESTES AGENTES.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não existem relatos clínicos recentes, que possam ser usados como suporte para determinar a frequência das reações adversas. Os efeitos adversos podem variar sua incidência de acordo com a indicação e com a dose recebida e também com os outros agentes usados em combinação.

A convenção abaixo tem sido utilizada para a classificação da frequência das reações adversas. Muito comum $\geq 1/10$ ($>10\%$), Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($>1\%$ e $<10\%$), Incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($>0,1\%$ e $<1\%$), Rara $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($>0,01\%$ e $<0,1\%$), Muito rara $< 1/10000$ ($<0,01\%$), Desconhecido (não pode ser estimada pelos estudos disponíveis).

Tabulação de Reações Adversas

Classificação Sistema Órgão	Frequência	Reação Adversa
Neoplasma benigno, maligno e não específico (incluindo cisto e pólipos)	Desconhecido	Leucemia mielóide aguda secundária e síndrome mielodisplásica
Distúrbios do sangue e	Muito comum	Depressão da medula óssea causando

sistema linfático		leucopenia, trombocitopenia e anemia
	Raro	Anemia hemolítica
Distúrbios do sistema imune	Raro	Hipersensibilidade ¹
Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino	Raro	Doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar (incluindo notificações fatais)
Distúrbios gastrointestinais ²	Muito comum	Náusea, vômito e diarreia; estomatite (em altas doses)
	Raro	Estomatite (em dose convencional)
Distúrbios hepatobiliares	Raro	Desordens hepáticas variando de testes de função hepática anormais a manifestações clínicas, como hepatite e icterícia; doença veno-oclusiva após tratamento com altas doses ³
Desordens do tecido cutâneo e subcutâneo	Muito comum	Alopecia (em altas doses)
	Comum	Alopecia (em doses convencionais)
	Raro	<i>Rash</i> maculopapular e prurido
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético ⁴	Muito comum	Atrofia e fibrose muscular, mialgia e aumento da creatina fosfoquinase no sangue
	Comum	Síndrome compartimental
	Desconhecido	Necrose muscular, rabdomiólise
Distúrbios renais e urinários	Comum	Elevação da ureia no sangue ⁵
Distúrbios mamários e do sistema reprodutor	Desconhecido	Azoospermia e amenorreia
Distúrbios vasculares ⁶	Desconhecido	Trombose venosa profunda e embolia pulmonar
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Subjetivo e transitório: sentir-se quente e/ou parestesia no local da aplicação ³ ; pirexia

1. Reações alérgicas ao melfalana, como urticária, edema, erupções cutâneas e choque anafilático, foram relatadas raramente após a administração inicial ou subsequente, particularmente após a administração intravenosa. A parada cardíaca também foi raramente relatada em associação com tais eventos.
2. Efeitos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, foram relatados em até 30% dos pacientes que receberam doses orais convencionais de melfalana. A incidência de diarreia, vômitos e estomatite torna-se a toxicidade limitante da dose em pacientes que receberam altas doses de melfalana por via intravenosa em associação com o resgate de células-tronco hematopoiéticas. O pré-tratamento com ciclofosfamida parece reduzir a gravidade do dano gastrointestinal induzido pela alta dose de melfalana e a literatura deve ser consultada para detalhes.
3. Apenas com infusão de **Alkeran**[®].
4. Apenas com infusão de **Alkeran**[®] após administração de perfusão regional no membro.
5. A elevação temporária significativa da ureia no sangue tem sido comumente observada nos estágios iniciais do tratamento com **Alkeran**[®] em pacientes com mieloma apresentando danos renais.
6. As reações adversas clinicamente importantes associadas ao uso de **Alkeran**[®] em combinação com talidomida e prednisona ou dexametasona e, em menor extensão, **Alkeran**[®] com lenalidomida e prednisona incluem: trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Sintomas e sinais

Os efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, são, provavelmente, os sinais mais comuns de uma superdosagem oral aguda.

O principal efeito tóxico é a supressão da medula óssea, levando à leucopenia, trombocitopenia e anemia.

Conduta

Medidas gerais de suporte, juntamente com transfusões sanguíneas e de plaquetas, podem ser instituídas, se necessário. A possibilidade de hospitalização deve ser considerada, assim como a cobertura com agentes anti-infecciosos, e o uso de fatores de crescimento hematológico.

Não existe antídoto específico. O quadro sanguíneo deve ser cuidadosamente monitorado por, no mínimo, 4 semanas após a superdosagem, até que haja evidência de recuperação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS.: 1.3764.0150

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti
CRF-ES nº 3042

Fabricado por: Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Alemanha



Registrado e Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra/ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/11/2022.

Número do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

Alkeran_CP_BU_PS_004

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/05/2017	0826364/17-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2661625/16-9	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	06/02/2017	Dizeres Legais: Alteração dos dados legais do detentor do registro, devido à transferência de titularidade do produto para a Aspen Pharma Ind. Farm. Ltda.	VP/VPS	2MG COM REV CT FR VD AMB X 25
			08/05/2017	0822972/17-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	08/05/2017	Dizeres Legais: Alteração da razão social do site fabricante do produto na apresentação comprimidos revestidos		
26/10/2017	2151635/17-9	10451 - MEDICAMENTO	26/12/2016	2661625/16-9	11200 - MEDICAMENTO	06/02/2017	Dizeres Legais:	VP/VPS	2MG COM REV CT FR VD

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)		Alteração dos dados legais do detentor do registro, devido à transferência de titularidade do produto para a Aspen Pharma Ind. Farm. Ltda.		AMB X 25
			08/05/2017	0822972/17-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	08/05/2017	Dizeres Legais: Alteração da razão social do site fabricante do produto na apresentação comprimidos revestidos		
28/06/2019	0573073/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas 10. Superdosagem	VPS	2MG COM REV CT FR VD AMB X 25
26/07/2019	1343632/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	2MG COM REV CT FR VD AMB X 25

26/04/2021	1592494/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações adversas	VPS	2MG COM REV CT FR VD AMB X 25
09/11/2022	Será gerado no fim do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais: -Mudança de RT -Alteração de logo do SAC	VP/VPS	2MG COM REV CT FR VD AMB X 25