

Alkeran®

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

2 mg

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:
melfalana..... 2 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:

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%.

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 x tempo em 39-45%.

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.

Metabolismo

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 de 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, 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 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 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 imunodeficientes. 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:

Houve relato de que **Alkeran**[®], como com os outros agentes alquilantes, pode ser leucemogênico.

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

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

O risco leucemogênico deve ser considerado em relação ao benefício terapêutico potencial ao se instituir o uso de melfalana.

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.

Gravidez e lactação:

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 com ele tratados.

Alkeran[®] causa supressão da função ovariana em mulheres na pré-menopausa, o que resulta em amenorréia em um número significativo de pacientes nessa fase.

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

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

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.

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

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

O ácido nalidíxico, juntamente com altas doses intravenosas de melfalana, causou enterocolite hemorrágica, o que levou crianças à morte. 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 impedir a síndrome enxerto *versus* hospedeiro.

A ingestão simultânea de **Alkeran**[®] com alimentos reduz a biodisponibilidade da melfalana administrada por via oral em 35 a 55%.

Alkeran[®] comprimidos deve ser administrada 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.

Em geral, é essencial uma contagem frequente do sangue durante o tratamento com agentes quimioterápicos, como **Alkeran**[®] e a dosagem deve ser ajustada de acordo com a resposta hematológica. A terapêutica deve ser interrompida 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.

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

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.

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 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 $>1/10$ ($>10\%$), Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($>1\%$ e $<10\%$), Incomum $>1/1000$ e $<1/100$ ($>0,1\%$ e $<1\%$), Rara $>1/10000$ e $<1/1000$ ($>0,01\%$ e $<0,1\%$), Muito rara $<1/10000$ ($<0,01\%$).

Reações muito comuns ($>1/10$):

- Supressão da medula óssea causando leucopenia, trombocitopenia e anemia;
- Náusea, vômito, diarreia, estomatite (em altas doses);
- Alopecia (em altas doses).

Efeitos gastrintestinais como náusea e vômito foram reportados em mais de 30% dos pacientes em tratamento com doses convencionais de melfalana.

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$):

- Significativa elevação temporária da ureia sanguínea tem sido observada em estágios iniciais no tratamento com melfalana em pacientes com mieloma e com danos renais;
- Alopecia (em doses convencionais).

Reações raras ($>1/10.000$ e <1.000):

- Anemia hemolítica;
- Reações alérgicas. Reações alérgicas à melfalana como urticária, edema, *rash* cutâneo e choque anafilático foram incomumente reportadas após as doses iniciais, particularmente após a administração intravenosa. Parada cardíaca também foi raramente reportada em associação com estes eventos;
- Pneumonite intersticial e fibrose pulmonar (incluindo relatos fatais);
- Estomatite (com doses convencionais);
- Desordens hepatobiliares que variam desde testes alterados da função hepática até manifestações clínicas como hepatite e icterícia;
- *Rash* maculopapular, prurido.

Em casos de eventos adversos, notifique o sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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-infectivos, 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 a completa recuperação seja atingida.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS.: 1.3764.0150
Farm. Resp.: Viviane L. Santiago Ferreira
CRF-ES nº 5139

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

Cód. BU_PS_alkeran_00.17
150.4.04.12-01

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).



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

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		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		50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML

Alkeran®

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

50 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alkeran®
Melfalana

APRESENTAÇÃO

Alkeran® Injetável é apresentado na forma de pó liofilizado para solução injetável, acondicionado em frasco-ampola.

Cada embalagem de **Alkeran®** Injetável contém 1 frasco-ampola, contendo 50 mg de melfalana, acompanhado de 10 mL de solução diluente.

USO INTRAVENOSO OU INTRA-ARTERIAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

melfalana	50mg
excipientes (ácido clorídrico, povidona e água para injetáveis)	q.s.p
.....	1 frasco-ampola
Solução diluente (água para injetáveis, citrato de sódio, propilenoglicol e etanol).....	10 mL

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alkeran® Injetável, administrado por perfusão arterial regional, pode ser usado no tratamento de:

- melanoma maligno localizado nas extremidades;
- sarcoma de tecidos moles localizados nas extremidades.

Alkeran® Injetável, na dosagem intravenosa convencional, pode ser usado no tratamento de:

- mieloma múltiplo: **Alkeran®** Injetável, tanto em monoterapia quanto em combinação com outras drogas citotóxicas, é tão efetivo quanto a melfalana via oral para o tratamento de mieloma múltiplo;
- câncer de ovário avançado: **Alkeran®** Injetável produz uma resposta efetiva em aproximadamente 50% dos pacientes com adenocarcinoma ovariano avançado, quando em monoterapia ou em combinação com outros agentes citotóxicos.

Alkeran® Injetável com alta dosagem intravenosa pode ser usado no tratamento de:

- mieloma múltiplo: a remissão completa tem sido alcançada em até 50% dos pacientes usando altas doses de **Alkeran®** Injetável, com ou sem resgate hematopoiético com células tronco. Também é usado como tratamento de primeira linha ou para obtenção de uma resposta consolidada na quimioterapia citoreduziva convencional.
- neuroblastoma avançado na infância: altas doses de **Alkeran®** Injetável associadas ao resgate hematopoiético com células tronco têm sido usadas tanto em monoterapia quanto em combinação com radioterapia e/ou drogas citotóxicas, para consolidar a resposta ao tratamento convencional.

Um aumento significativo na duração da sobrevida livre da doença foi demonstrado num estudo randomizado prospectivo de altas doses de **Alkeran®** Injetável versus nenhum tratamento adicional

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- A melfalana foi usada com sucesso no tratamento de melanoma avançado e em TNF – pode aumentar a resposta para melanoma e sarcoma. Os estudo abrangeu um total de 49 pacientes, sendo para melanoma (n=30), sarcoma (n=16) e outros tumores (n=3). O estudo apresentou, para melanoma, uma resposta completa e parcial de 40% e 37%, respectivamente, e de sarcoma de 20% e 33%. Durante fase de acompanhamento médio de 14 meses, 66% dos pacientes com melanoma que responderam ao tratamento não apresentaram progressão local, comparado com 37% dos pacientes com sarcoma. [1]

- Em estudo apresentando 186 pacientes com sarcoma de tecidos moles, a perfusão isolada do membro com fator de necrose de tumor (TNF) em combinação com melfalana pode ser executada com segurança em muitos centros e é um tratamento eficaz da indução com uma taxa de resposta elevada que pode conseguir o salvamento do membro. 18% dos pacientes apresentaram resposta completa e em 82% dos casos houve salvamento do membro. [2]

- Em estudo realizado com 58 pacientes abaixo de 63 anos foi administrado alta dose de melfalana (140mg/m²), 27% dos pacientes apresentaram redução completa do mieloma e 51% dos pacientes apresentaram redução parcial de mais de 50% do mieloma. Com a adição de altas doses de prednisolona (1g/m²/dia por 5 dias) à alta dose de melfalana (140mg/m²), os percentuais foram similares, 27% dos pacientes apresentaram redução completa do mieloma e 59% apresentaram redução parcial de mais de 50% do mieloma. [3]

- Em estudo observacional 10 pacientes foram analisados. O uso de melfalana como segunda linha de tratamento em pacientes com câncer de ovário que receberam platina como tratamento de primeira linha apresenta 20% de resposta completa e 10% de resposta parcial. O tempo livre de progressão da doença na terapia com melfalana foi de 8 meses. Tratamento apresenta menor perfil de toxicidade. [4]

- Em estudo analisa que analisou 167 crianças, com estágio III e IV de neuroblastoma, dose elevada de melfalana aumentou o cumprimento de EFS e a sobrevivência de crianças com neuroblastoma estágio IV acima de 1 ano de idade que conseguiram CR ou GPR após a terapia e a cirurgia de indução do OPEC. Os regimes multi-agentes mieloblástico são agora amplamente utilizados como terapia da consolidação para crianças em doenças em estágio IV e naquelas com outros estágios da doença. [5]

[1] HAYES, AJ. et al. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 14(1): 230-8, 2007.

[2] EGGERMONT AM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg.* 224(6): 756-64, 1996.

[3] SELBY, PJ. et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol.* 66(1): 55-62, 1987. [3]

[4] DAVIS - PERRY, S. et al. Melphalan for the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Oncol.* (4): 429-33, 2003.

[5] PRITCHARD, J. 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.* 44(4): 348-57, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A melfalana é um agente alquilante bifuncional. A formação de intermediários de carbono de cada um dos dois grupos bis-2-cloroetil 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 administração intravenosa pode ser usada para evitar a variabilidade na absorção associada ao tratamento mieloablativo.

Distribuição

A melfalana liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas, com percentual de ligação variando entre 69%-78%. Há evidências de que a ligação a proteínas plasmáticas é linear na faixa de concentração plasmática usualmente alcançada com a dose padrão de melfalana, mas a ligação pode se tornar dose dependente nas concentrações observadas com o uso de altas doses. A albumina sérica é a proteína de maior ligação, ocorrendo em cerca de 55% a 60% das ligações, e 20% das ligações à α 1-glicoproteína ácida.

Além disso, os estudos de ligação da melfalana revelaram a existência de um componente irreversível atribuível à reação de alquilação com proteínas plasmáticas.

Após a administração de uma infusão de 2 minutos, com doses entre 5 a 23 mg/m² de área de superfície corporal (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg de peso corporal) em 10 pacientes com câncer de ovário ou mieloma múltiplo, os valores médios de distribuição em estado de equilíbrio e no plasma (*central compartment*) foram de $29,1 \pm 13,6$ L e $12,2 \pm 6,5$ L, respectivamente.

Em 28 pacientes com várias doenças malignas, que receberam doses entre 70 e 200 mg/m² de área de superfície corporal como infusão de 2 a 20 minutos, os volumes médios de distribuição em estado de equilíbrio e no plasma foram, respectivamente, de $40,2 \pm 18,3$ L e $18,2 \pm 11,7$ L.

Em 11 pacientes com melanoma maligno avançado, após perfusão hipertérmica (39°C) no membro inferior com melfalana a 1,75mg/kg de peso corporal, os valores de distribuição médio em estado de equilíbrio e no plasma foram de $2,87 \pm 0,8$ L e $1,01 \pm 0,28$ L respectivamente.

A melfalana apresenta limitada penetração da barreira hematoencefálica.

Diversos investigadores, ao obter amostras do fluido cérebro-espinhal, não detectaram a droga. Concentrações baixas (~10% da concentração plasmática) foram observadas em um estudo de dose única e elevada em crianças.

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

Eliminação

Em 8 pacientes que receberam uma dose única em bolus de 0,5 a 0,6 mg/kg, as meias-vidas iniciais e finais foram relatadas como sendo de $7,7 \pm 3,3$ min e de $108 \pm 20,8$ min, respectivamente. Após a injeção de melfalana, foram detectados mono-hidroximelfalana e dihidroximelfalana no plasma dos pacientes. Estes alcançaram os níveis de pico em, aproximadamente, 60 min e 105 min, respectivamente. Uma meia-vida semelhante de 126 ± 6 minutos foi observada quando a melfalana foi adicionada ao soro dos pacientes *in vitro* (37°C);

sugerindo que uma degradação espontânea, mais do que o metabolismo enzimático, possa ser o principal determinante da meia-vida da droga no homem.

Após a administração por infusão e em um período de 2 min, de doses na faixa de 5 a 23 mg/m² (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg) a um grupo de 10 pacientes com mieloma múltiplo, as meias-vidas iniciais e finais foram, respectivamente, $8,1 \pm 6,6$ min e $76,9 \pm 40,7$ min.

Em 15 crianças e 11 adultos, que receberam altas doses de **Alkeran**® intravenoso (140 mg/m²) com diurese induzida, as meias-vidas iniciais e finais observadas foram de $6,5 \pm 3,6$ min e $41,4 \pm 16,5$ min, respectivamente.

As meias-vidas médias iniciais e finais de $8,8 \pm 6,6$ min e de $73,1 \pm 45,9$ min, respectivamente, foram encontradas em 28 pacientes com malignidades variadas, recebendo doses entre 70 e 200 mg/m² por infusão em período de 2-20 min.

Após uma perfusão hipertérmica (39°C) de 1,75 mg/kg de peso corporal, no membro inferior de 11 pacientes com melanoma maligno avançado, foram encontradas meias-vidas médias iniciais e finais de $3,6 \pm 1,5$ min e $46,5 \pm 17,2$ min, respectivamente.

Populações especiais

Insuficiência renal

O *clearance* de melfalana pode estar reduzido na insuficiência renal (ver Posologia e Modo de Usar – Uso em pacientes com insuficiência renal e Advertências e Precauções – Insuficiência Renal).

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).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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 para uso somente sob a supervisão de médicos experientes na administração de tais agentes. A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunodeficientes. Desta forma, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microorganismos vivos.

Caso ocorra extravasamento, a solução de **Alkeran**® Injetável pode levar a dano tecidual local. Desta forma, **Alkeran**® Injetável não deve ser administrado por injeção direta em veias periféricas. É recomendado que a solução de **Alkeran**® Injetável seja administrada lentamente,

em uma solução de infusão intravenosa, por uma via venosa periférica ou por uma linha venosa central.

Do ponto de vista dos riscos envolvidos e do nível de suporte necessário, a administração de altas doses de **Alkeran®** Injetável somente deve ser realizada em centros especializados com equipamentos apropriados, e conduzida por clínicos experientes.

Em pacientes que estejam recebendo altas doses de melfalana, deve-se realizar administração profilática de agentes anti-infecciosos e administração de hemoderivados, caso necessário.

A manutenção de uma adequada função renal, mediante hidratação e diurese induzida, imediatamente após a administração de altas doses de **Alkeran®** Injetável deve ser considerada.

Preparação da solução de Alkeran® Injetável (Ver em Posologia e Modo de Usar, abaixo)

A preparação de formulações de **Alkeran®** deve seguir as diretrizes para o manuseio de drogas citotóxicas de acordo com as recomendações e/ou regulamentos locais (por exemplo, *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Working Party on the Handling of Cytotoxic Drugs*).

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

A contagem sanguínea pode continuar a baixar após a suspensão do tratamento. Desta forma, ao primeiro sinal de uma queda brusca nas contagens de leucócitos ou plaquetas, o tratamento deve ser interrompido temporariamente.

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.

Insuficiência Renal

O *clearance* de **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 um cuidadoso monitoramento desses pacientes (ver Posologia e Modo de Usar).

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

Houve relatos de que o **Alkeran®**, do mesmo modo que com outros agentes alquilantes, pode ser leucemogênico.

Há relatos de ocorrência de leucemia aguda após uso prolongado 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 os que não receberam demonstrou que o uso desses agentes, inclusive a melfalana, aumentou significativamente a incidência de leucemia aguda.

O risco leucemogênico deve ser considerado em relação ao benefício terapêutico potencial ao se instituir o uso de melfalana.

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 sobre a habilidade de dirigir veículos e operar equipamentos

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

Gravidez e Lactação

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 venha a causar distúrbios congênitos em filhos de pacientes com ele tratados.

Alkeran® causa supressão da função ovariana em mulheres na pré-menopausa, o que resulta em amenorréia em um número significativo de pacientes nessa fase.

Há evidências, em estudos animais, que **Alkeran®** possa levar a algum efeito adverso na espermatogênese. É possível que **Alkeran®** cause esterilidade temporária ou permanente em seres humanos do sexo masculino.

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

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.

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

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

O ácido nalidíxico, juntamente com altas doses intravenosas de melfalana, causou morte em crianças, ocasionada por enterocolite hemorrágica. Descreveu-se comprometimento da função renal em pacientes submetidos a transplante de medula óssea que haviam sido pré-condicionados com altas doses intravenosas de melfalana e, subsequentemente, receberam ciclosporina para impedir a síndrome enxerto versus hospedeiro.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

A solução de **Alkeran®** Injetável tem estabilidade limitada e deve ser preparada imediatamente antes do uso. A solução que não for usada deve ser descartada.

A solução reconstituída não deve ser refrigerada, pois pode ocorrer precipitação.

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

Um pó de cor que varia do branco ao creme, liofilizado, praticamente isento de partículas visíveis quando dissolvido em 10 mL da solução diluente.

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

Modo de uso

Preparação da solução de Alkeran® Injetável

Alkeran® Injetável deve ser preparado para administração por profissional que esteja familiarizado com suas propriedades e requisitos de manipulação segura, ou sob supervisão direta.

Alkeran® Injetável deve ser preparado em uma unidade asséptica, que esteja equipada com um gabinete de fluxo laminar vertical adequado. Onde tal acomodação não existir, pode-se usar uma sala clínica, adequada para esta finalidade.

As pessoas envolvidas na preparação de **Alkeran®** Injetável devem usar os seguintes itens de proteção:

- luvas descartáveis de polivinil cloreto, com qualidade adequada (luvas de borracha são inadequadas);
- máscaras cirúrgicas de qualidade adequada;
- óculos de proteção (que devem ser lavados cuidadosamente com água após o uso);
- avental descartável.

Em instalações assépticas, serão necessários outros tipos de roupa.

Caso a embalagem se quebre, o produto deve ser removido imediatamente (por uma pessoa com vestimenta adequada), esfregando-se a superfície com toalha de papel úmida, que deve ser colocada em sacos à prova de contaminação depois de utilizada. As superfícies atingidas devem ser lavadas com bastante água.

Se a solução de **Alkeran®** Injetável entrar em contato com a pele, esta deve ser lavada com sabão e bastante água fria. Em tal circunstância, recomenda-se a procura de orientação médica.

Caso os olhos sejam atingidos, deve-se fazer uma irrigação imediata com solução de cloreto de sódio e, sem demora, procurar cuidados médicos. Se por alguma razão não houver a disponibilidade de solução de cloreto de sódio, pode-se usar grandes quantidades de água corrente.

Descarte do material:

As sobras da solução preparada de **Alkeran®** Injetável devem ser eliminadas de modo adequado (por exemplo, incineração ou disposição profunda no solo).

O descarte de objetos penetrantes, como agulhas, seringas, kits para administração e ampolas, deve ser feito em recipientes rígidos, com etiquetas adequadas que advertam sobre os riscos e precauções que devem ser observados. As pessoas envolvidas no recolhimento de detritos devem estar cientes dos cuidados a serem tomados, e o material deve ser destruído por incineração.

Alkeran® Injetável deve ser preparado em temperatura ambiente, através da reconstituição de 10 mL do solvente-diluinte ao pó liofilizado. Os 10 mL do solvente devem ser adicionados, de uma única vez, no frasco com imediata agitação vigorosa até completa homogeneização. A solução resultante contém o equivalente a 5 mg/mL de melfalana anidra e tem um pH de aproximadamente 6,5.

A solução de **Alkeran®** Injetável tem estabilidade limitada e deve ser preparada imediatamente antes do uso. A solução que não for usada deve ser descartada (ver Advertências e Precauções).

A solução reconstituída não deve ser refrigerada, pois pode ocorrer precipitação.

Administração por infusão:

Salvo os casos onde a perfusão arterial esteja eventualmente indicada, **Alkeran®** Injetável é somente para uso intravenoso.

Recomenda-se que a solução de **Alkeran®** Injetável seja introduzida lentamente na solução de infusão e aplicada por gotejamento rápido, pela via de injeção acessória.

Caso este tipo de procedimento não seja apropriado, **Alkeran®** Injetável pode ser administrado diluído em uma bolsa de infusão, mas somente cloreto de sódio a 0,9% poderá ser utilizado (soluções contendo dextrose são incompatíveis).

Quando diluída em solução de infusão, a solução de **Alkeran®** tem estabilidade reduzida e a taxa de degradação aumenta rapidamente com o aumento da temperatura. Se a administração for feita num local com temperatura de aproximadamente 25°C, o tempo total desde a preparação da solução injetável até o final da infusão, não deve ser maior que 1,5h.

Quando apresentar-se turva ou com cristais, a solução reconstituída ou diluída deverá ser descartada.

Deve-se tomar cuidado para evitar um possível extravasamento de **Alkeran®**.

Nos casos de um deficiente acesso venoso periférico, deve-se levar em consideração o uso da linha venosa central.

Se elevadas doses de **Alkeran®** Injetável forem administradas, com ou sem transplante autólogo da medula, recomenda-se utilizar, para via de administração, a linha venosa central.

Para uma perfusão arterial regional, deve ser consultada a literatura específica, visando à obtenção de pormenores quanto à metodologia.

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

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 malignidades hematopoiéticas e outras.

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

A dose recomendada de **Alkeran®** depende de vários fatores, incluindo a indicação para o uso, a gravidade da doença, comorbidades 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.

Mieloma múltiplo:

Alkeran® Injetável tem sido usado como base intermitente em monoterapia, ou em combinação com outras drogas citotóxicas, com as doses variando entre 8 mg/m² a 30 mg/m² de área de superfície corporal, em intervalos de 2 a 6 semanas. Adicionalmente, a administração de prednisona tem sido incluída em uma série de tratamentos. Deve ser consultada a literatura científica para obtenção de maiores detalhes sobre a dose utilizada.

Quando **Alkeran®** Injetável for utilizado como um único agente, a escala de dosagem intravenosa típica é de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m² de área de superfície corporal), repetida em intervalos apropriados (um em cada 4 semanas), desde que ocorra a recuperação da contagem sanguínea periférica durante esse período.

Em regimes de altas doses, geralmente, o emprego de doses únicas intravenosas se situa entre 100 e 200 mg/m² de área de superfície corporal (aproximadamente 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal), porém o resgate autólogo da medula com células tronco é essencial, após dose superior a 140 mg/m² de área de superfície corporal. Em caso de insuficiência renal, a dose deve ser reduzida em 50% (ver Uso em pacientes com insuficiência renal, abaixo). Em vista de uma mielossupressão induzida por altas doses de **Alkeran®** Injetável, o tratamento deve ser feito somente em centros especializados com os recursos apropriados (Ver Advertências e Precauções).

Adenocarcinoma avançado de ovário:

Quando **Alkeran®** Injetável for utilizado como monoterapia, é administrada uma dose de 1,0 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m² de área de superfície corporal), em intervalos de 4 semanas.

Quando **Alkeran®** Injetável é utilizado em combinação com outras drogas citotóxicas, tem sido usada a dose intravenosa entre 0,3 e 0,4 mg/kg de peso corporal (12 a 16 mg/m² de área de superfície corporal), em intervalos de 4 a 6 semanas.

Melanoma maligno:

Perfusão regional hipertérmica com **Alkeran®** tem sido utilizada como adjuvante à cirurgia de melanoma maligno inicial e como tratamento paliativo para doença avançada, mas localizada.

A literatura científica deve ser consultada para verificação de detalhes sobre a técnica de perfusão e dose a ser usada.

Sarcoma localizado em tecidos moles:

A perfusão regional hipertérmica com **Alkeran®** tem sido utilizada como manutenção de todos os estágios de sarcoma localizado em tecidos moles, usualmente em combinação com cirurgia.

Alkeran® tem sido usado com actinomicina D, e a literatura científica deve ser consultada para verificação de detalhes sobre a técnica de perfusão e dose a ser usada.

Neuroblastoma avançado na infância:

Têm sido utilizadas doses de **Alkeran®** de 100 a 240mg/m² de área de superfície corporal (quando clinicamente apropriado, dividido em 3 dias consecutivos) associadas ao transplante autólogo da medula óssea. Essa dosagem pode ser administrada como agente único isolado, em combinação com radioterapia ou em combinação com outro agente citotóxico.

Uso em crianças:

Altas doses de **Alkeran®** Injetável, em associação com resgate da medula, têm sido utilizadas em neuroblastoma na infância, utilizando-se guias de dosagens baseados na área de superfície corporal nessa situação.

Muito raramente **Alkeran®** é indicado para crianças no regime de dose convencional.

Uso em pacientes idosos:

Embora **Alkeran®** seja frequentemente utilizado neste grupo de pacientes nas doses convencionais, não há disponível informação específica sobre este uso. A experiência quanto ao uso de altas doses de **Alkeran®** em pacientes idosos é limitada. É importante assegurar o estado funcional adequado dos diversos sistemas orgânicos antes do uso de altas doses de **Alkeran®** Injetável em pacientes idosos.

O estudo da farmacocinética da melfalana intravenosa não demonstrou uma correlação entre a idade e o *clearance* de melfalana ou com o tempo de meia-vida terminal da melfalana. Os dados disponíveis são limitados e não recomendam ajustes específicos na dosagem para pacientes idosos recebendo melfalana intravenosa. Ajustes da dosagem devem ser baseados na condição geral do paciente idoso e no grau de mielossupressão ocorrido durante o tratamento.

Uso em pacientes com insuficiência renal:

(ver Advertências e Precauções)

O *clearance* de **Alkeran®**, embora variável, é reduzido em pacientes com insuficiência renal. Quando **Alkeran®** Injetável for utilizado na dosagem intravenosa convencional (8 a 40 mg/m² de área corporal) em pacientes com comprometimento renal entre moderado e grave, recomenda-se que a dose inicial seja reduzida em 50%. As doses subsequentes devem ser determinadas de acordo com o grau de supressão hematológica.

Para doses elevadas de **Alkeran®** Injetável (100 a 240 mg/m² de área corporal), a necessidade de redução da dose dependerá do grau de comprometimento da função renal, da necessidade terapêutica e se houve reinfusão autóloga de células tronco da medula óssea.

Como indicado na literatura, para altas doses de **Alkeran®** sem resgate hematopoiético com células tronco em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina entre 30 e 50 mL/min), uma redução de 50% na dose é recomendada. Em pacientes com comprometimento renal mais grave, não está indicado o uso de altas doses de **Alkeran®**, sem resgate hematopoiético com células tronco. Altas doses de **Alkeran®** associadas ao resgate hematopoiético com células tronco têm sido utilizadas com sucesso, inclusive em pacientes com insuficiência renal grave. A literatura deve ser consultada para maiores detalhes.

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.

Reações muito comuns (>1/10): supressão da medula óssea causando leucopenia, trombocitopenia e anemia; náusea, vômito, diarreia; estomatite em altas doses; alopecia em altas doses; atrofia muscular, fibrose muscular, mialgia; aumento da creatinoquinase sérica; sensação subjetiva e transitória de calor e/ou formigamento.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): síndrome comportamental; alopecia em doses convencionais; elevação temporária significativa de ureia em pacientes com mieloma e com doença renal tem sido observada nos estágios iniciais do tratamento com melfalana.

Reações raras (>1/10.000 e < 1.000): anemia hemolítica; reações alérgicas*; pneumonite intersticial e fibrose pulmonar (incluindo relatos fatais); estomatite em doses convencionais; desordens hepáticas que variam desde testes alterados da função hepática até manifestações clínicas como hepatite e icterícia; doença veno-oclusiva após o tratamento com altas doses; *rash* maculopapular; prurido.

* Reações alérgicas a melfalana como urticária, edema, *rash* cutâneo e choque anafilático foram incomumente reportados após as doses iniciais, particularmente após a administração intravenosa. Parada cardíaca também foi raramente reportada em associação com estes eventos.

Incidência não conhecida: necrose muscular, rabdomiólise.

A incidência de diarreia, vômito e estomatite torna a toxicidade da dose limitante em pacientes com altas doses de melfalana intravenoso em associação com resgate de células-tronco hematopoiéticas. Pré-tratamento com ciclofosfamida aparentemente reduz a severidade de injúria gastrointestinal induzida por altas doses de melfalana e a literatura deve ser consultada para maiores informações.

Em casos de eventos adversos, notifique o sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os efeitos imediatos de uma superdosagem intravenosa são náuseas e vômitos.

Após superdosagem também podem ocorrer danos na mucosa gastrintestinal e diarreia (às vezes hemorrágica).

O principal efeito tóxico é aplasia da medula óssea, a qual leva à neutropenia, trombocitopenia e anemia.

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 completa 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.: Viviane L. Santiago Ferreira
CRF-ES nº 5139

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Providenciale Asolana N.90 (loc. San Polo), 43056 – Torrile - Parma – Itália.

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
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Cód. BU_PS_alkeran.inj_00.17

150.1.04.12-00

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).



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

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
30/05/2017	1055780/17-6	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	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML
26/10/2017		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 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML