

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: **Akeran[®]** 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

ALKERAN®
(melfalana)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

50 mg

Alkeran® melfalana 50 mg

Modelo de Bula para o profissional de saúde

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, é indicado 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 em 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 de células-tronco hematopoiéticas. Também é usado como tratamento de primeira linha ou para consolidar uma resposta na quimioterapia citorrredutora convencional.
- neuroblastoma avançado na infância: altas doses de **Alkeran®** injetável associadas ao resgate de células-tronco hematopoiéticas 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 de 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. O 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 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. *Pediatric Blood Cancer.* 44(4): 348-57, 2005.

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-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 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.

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 com uma infusão de 2 minutos, em 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 ± 13,6 L e 12,2 ± 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 por infusão de 2 a 20 minutos, os volumes médios de distribuição em estado de equilíbrio e no plasma foram, respectivamente, de 40,2 ± 18,3 L e 18,2 ± 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 ± 0,8 L e 1,01 ± 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.

Biotransformação: 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 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 8 pacientes que receberam uma dose única em bolus de 0,5 a 0,6 mg/kg de peso corporal, as meias-vidas iniciais e finais foram relatadas como sendo de 7,7 ± 3,3 min e de 108 ± 20,8 min, respectivamente. Após a injeção de melfalana, foram detectados mono-hidroximelfalana e diidroximelfalana 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, ao invés do 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 ± 6,6 min e 76,9 ± 40,7 min. O *clearance* médio de 342,7 ± 96,8 mL/min foi registrado. Em 15 crianças e 11 adultos, que receberam altas doses de **Alkeran**® intravenoso (140 mg/m² de área de superfície corporal) com diurese induzida, as meias-vidas iniciais e finais observadas foram de 6,5 ± 3,6 min e 41,4 ± 16,5 min, respectivamente.

As meias-vidas médias iniciais e finais de 8,8 ± 6,6 min e de 73,1 ± 45,9 min, respectivamente, foram encontradas em 28 pacientes com malignidades variadas, recebendo doses entre 70 e 200 mg/m² de área de superfície corporal por infusão em período de 2-20 min. O *clearance* médio de 564,6 ± 159,1 mL/min foi registrado. 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 iniciais e finais médias de 3,6 ± 1,5 min e 46,5 ± 17,2 min, respectivamente. O *clearance* médio de 55,0 ± 9,4 mL/min foi registrado.

Populações especiais

Insuficiência renal: O *clearance* de melfalana 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 – 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 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 DE TAIS AGENTES.

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

Administração Parenteral: 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 profissionais de saúde experientes. Deve-se considerar que status de desempenho adequado e a função dos órgãos estejam garantidos antes da administração de **Alkeran®** Injetável em altas doses. Em pacientes que estejam recebendo altas doses de melfalana via IV, deve-se considerar administração profilática de agentes anti-infecciosos e administração de hemoderivados, caso necessário. **Alkeran®** Injetável pode causar danos no tecido local caso ocorra extravasamento e, conseqüentemente, não deve ser administrado por injeção direta em veias periféricas. É recomendado que a solução de **Alkeran®** Injetável seja administrada lentamente por infusão rápida, através de uma porta de injeção limpa ou através de uma linha venosa central. 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)

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.

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.

Populações especiais

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).

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 mieloide 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 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 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 reiniciado, 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 tromboprolifaxia 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 sobre a habilidade de dirigir veículos e operar equipamentos: 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 amenorréia 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 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 venha a causar 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, 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: 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

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

Manuseio seguro: **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 ou látex, 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.

Preparação da solução de Alkeran® Injetável: **Alkeran®** injetável deve ser preparado em temperatura ambiente, através da reconstituição do pó liofilizado em 10 mL do solvente-diluyente fornecido. Tanto o pó liofilizado quanto o diluyente devem estar em temperatura ambiente antes e durante a reconstituição. Os 10 mL do solvente devem ser adicionados, de uma única vez, no frasco contendo o pó liofilizado.

Recomenda-se a utilização de uma agulha de calibre suficiente (20G ou 18G) para a adição rápida do diluyente no frasco contendo o pó liofilizado. Imediatamente após a adição do diluyente, deve-se realizar agitação vigorosa e contínua, por pelo menos 50 segundos, até completa homogeneização. O processo de agitação forma um número considerável de pequenas bolhas de ar, portanto, recomenda-se deixar o frasco em repouso por um período de 2 a 5 minutos após agitação. A solução resultante é límpida e 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 administrada lentamente por infusão rápida, através de uma porta de injeção limpa ou através de uma linha venosa central.

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

Se doses elevadas de **Alkeran®** Injetável forem administradas, com ou sem resgate de células-tronco hematopoiéticas, 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 distúrbios malignos com estes agentes.

Como **Alkeran®** é mielossupressor, é fundamental a realização de contagens de células sanguíneas 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 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 os protocolos de tratamento.

Quando **Alkeran®** injetável for utilizado como agente único, o esquema de dosagem intravenosa típico é de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m² de área de superfície corporal), repetida em intervalos apropriados (ex. uma vez a 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 de células-tronco hematopoiéticas 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 severa induzida por altas doses de **Alkeran®** injetável, o tratamento deve ser feito somente em centros especializados com os recursos apropriados.

Adenocarcinoma ovariano avançado: Quando **Alkeran®** injetável é utilizado como monoterapia, tem sido usada a dose intravenosa 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 de partes moles: A perfusão regional hipertérmica com **Alkeran®** tem sido utilizada como manutenção de todos os estágios de sarcoma de partes 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 resgate de células-tronco hematopoiéticas. Essa dosagem pode ser administrada como agente único isolado, em combinação com radioterapia ou em combinação com outro agente citotóxico.

Populações especiais

Uso em crianças: Altas doses de **Alkeran®** injetável, em associação com resgate de células-tronco hematopoiéticas, têm sido utilizadas em neuroblastoma na infância, utilizando-se guias de dosagens baseados na área de superfície corporal nessa situação.

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 neste grupo de pacientes nas doses convencionais, não há informação específica disponível sobre uso neste grupo de pacientes.

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 limitados disponíveis não suportam recomendações de ajustes de dose específicas para pacientes idosos recebendo melfalana intravenosa e sugeriram que a prática atual de ajuste da dosagem deve ser baseada na condição geral do paciente idoso e no grau de mielossupressão incorrido durante o tratamento.

Uso em pacientes com insuficiência renal: O *clearance* de **Alkeran®**, embora variável, é reduzido em pacientes com insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Quando **Alkeran®** injetável é utilizado na dosagem intravenosa convencional (8 a 40 mg/m² de área corporal) é recomendado uma redução da dose inicial em 50%, em pacientes com comprometimento renal entre moderado e severo. 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 de células-tronco hematopoiéticas.

Como um guia, para altas doses de **Alkeran®** sem resgate de células-tronco hematopoiéticas 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 severo, não está indicado o uso de altas doses de **Alkeran®** sem resgate hematopoiético com células-tronco.

Altas doses de **Alkeran®** associadas ao resgate de células-tronco hematopoiéticas têm sido utilizadas com sucesso, inclusive em pacientes dependentes de diálise com insuficiência renal terminal. 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. 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 mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásica
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Muito comum	Depressão da medula óssea causando 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 imediatos de uma superdosagem intravenosa aguda são náuseas e vômitos.

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

O principal efeito tóxico é supressão da medula óssea, a qual leva 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: Cenexi - Laboratories Thissen S.A.

Rue de la Papyree 2-4-6, Braine-L'Alleud, 1420, Bélgica.



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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/09/2022.



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	2151635/17-9	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
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 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdosagem	VPS	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML

26/07/2019	1343632/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML
24/11/2020	4144462/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/10/2020	3636720206	11038 - RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento estéril	09/11/2020	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML
26/04/2021	1592494/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS; III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML
30/09/2022	Será gerado após o peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL X 10 ML