



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alkeran®
melfalana

APRESENTAÇÕES

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 q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, sílica anidra coloidal, hipromelose*, dióxido de titânio*, macrogol* e água purificada.

*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 mioablativo.

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%.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Alkeran® comprimidos



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 cérebro-espinal 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 \pm 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde Alkeran® comprimidos



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 nalidixico, 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 cair 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Alkeran® comprimidos



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 ≥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 gastrointestinais 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;
- Pneumonia intersticial e fibrose pulmonar (incluindo relatos fatais);
- Estomatite (com doses convencionais);
- Distúrbios 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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde
Alkeran® comprimidos



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: 1.0107.0176

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Excella GmbH
Nuremberger Str. 12. 90537 – Feucht, Alemanha

Registrado e Importado por:

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Alkeran_COM_REV_GDS18_IPI03_L0679.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/10/2015.



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

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 q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio, sílica anidra coloidal, hipromelose*, dióxido de titânio*, macrogol* e água purificada.

*componentes do revestimento

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Alkeran® comprimidos é indicado para o tratamento de algumas formas de tumores como mieloma múltiplo e adenocarcinoma ovariano avançado. Também pode ser usado no tratamento de câncer de mama e Policitemia Vera.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Alkeran® é um medicamento utilizado no combate a algumas formas de tumores (mieloma múltiplo -câncer que se desenvolve na medula óssea), câncer ovariano avançado, câncer de mama, Policitemia Vera), sobre os quais atua destruindo as células cancerosas e impedindo sua reprodução desordenada.

A concentração máxima de melfalana, a substância ativa de **Alkeran®**, no sangue, ocorre numa faixa de alguns minutos a 2 horas após a administração de **Alkeran®** por via oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Você deve informar ao seu médico se utiliza medicamentos imunossupressores.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não é recomendada a administração de vacinas contendo microorganismos vivos em pacientes fazendo uso de **Alkeran®**. Desta forma, antes de tomar uma vacina, converse com seu médico.

Monitoramento: durante o tratamento com **Alkeran®**, seu médico poderá fazer um monitoramento de suas células sanguíneas.

Seu médico poderá interromper o tratamento com **Alkeran®** a critério.

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.

Durante o tratamento com **Alkeran®**, as pacientes do sexo feminino, no período pré-menopausa podem apresentar falta da menstruação.

Alkeran® pode levar a esterilidade masculina transitória ou permanente.



Medicamentos que diminuem a resposta imunológica como o Alkeran®, podem ativar os locais de desenvolvimento da tuberculose, naqueles pacientes que já tiveram tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob o uso de drogas que diminuem a resposta imunológica devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Populações especiais

Insuficiência renal (dos rins):

Podem ser necessário que o médico reduza a dose e realize o monitoramento de pacientes com insuficiência renal.

Pacientes idosos:

Nenhuma correlação foi demonstrada entre a idade do paciente e a eliminação de Alkeran®.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar equipamentos

Atualmente não existem dados disponíveis que sugiram que o Alkeran® influencie na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Se você ou seu parceiro estiver fazendo uso de Alkeran®, você deve usar contraceptivos de modo a evitar a gravidez.

O uso de Alkeran® 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.

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

Interações medicamentosas

A imunização com vacinas contendo microorganismos vivos não é recomendada em pacientes que apresentam deficiência no sistema de defesa do organismo.

Medicamentos como ácido nalidíxico, ciclosporina e interferons podem interagir com Alkeran®. Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que tenha usado antes ou que esteja usando durante o tratamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

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

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso



Uso oral.

Você deve administrar os comprimidos inteiros e pela boca, sem mastigar ou parti-los.

Posologia

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.

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 tratamento 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 de acordo com o critério de seu médico.

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. Seu médico pode recomendar a diminuição da dose durante o tratamento.

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. O seu médico pode interromper o tratamento ou ajustar as doses, à critério.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer uma dose, espere e tome a próxima dose no horário normal. Não tome uma dose para substituir a que você esqueceu.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Os efeitos indesejáveis associados ao uso de **Alkeran**® mais comumente observados, em ordem de frequência foram:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): –diminuição da função da medula óssea causando diminuição nas células brancas responsáveis pela defesa do organismo , redução do número de plaquetas (células responsáveis pela coagulação) e anemia (diminuição dos níveis de hemoglobina no sangue); náuseas, vômitos, diarreia; estomatite (inflamação da boca ou gengiva (em altas doses)); queda de cabelo (em altas doses).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): queda de cabelo (em doses convencionais); significativa elevação temporária da uréia sanguínea tem sido observada em estágios iniciais no tratamento com **Alkeran**® em pacientes com mieloma e com danos nos rins.

**Modelo de texto de bula – Pacientes
Alkeran® comprimidos**



Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia hemolítica (redução das células vermelhas do sangue, causada pelas células de defesa do corpo); reações alérgicas como coceira, inchaço, *rash* cutâneo (erupção cutânea) e choque anafilático (reação alérgica intensa); pneumonite intersticial e fibrose pulmonar (incluindo relatos fatais); estomatite (inflamação da boca ou gengiva (com doses convencionais)); desordens no fígado que variam desde testes alterados da função do fígado até manifestações clínicas como hepatite e icterícia (apresentar pele e olhos amarelados); lesões vermelhas arredondadas e placas vermelhas no corpo, coceira.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Caso você ingira uma quantidade maior que a recomendada, procure socorro médico imediatamente. Os efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia são, provavelmente, os sinais mais comuns de uma superdose oral aguda.

Como não há antídoto conhecido, o quadro sanguíneo deve ser monitorado com cuidado, por no mínimo 4 semanas após a superdosagem e devem ser instituídas medidas gerais de suporte, associadas a transfusões de sangue e plaquetas adequadas, se necessário.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0176

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Excella GmbH
Nuremberger Str. 12. 90537 – Feucht, Alemanha

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Alkeran COM_REV_GDS18_IPI03_L0679.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/10/2015.