

**FARMA VISION**

**cloridrato de melfalana +  
diluyente**

50 mg/frasco-ampola  
pó liofilizado para solução injetável

**Bula do Profissional de Saúde**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de melfalana  
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

### APRESENTAÇÃO

O cloridrato de melfalana injetável é apresentado na forma de pó liofilizado para solução injetável, acondicionado em frasco-ampola.

Cada embalagem de cloridrato de melfalana 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 contém:

cloridrato de melfalana..... (equivalente a melfalana) 50 mg  
excipientes (ácido clorídrico, povidona e água para injetáveis) .....q.s.p

Cada frasco de solução diluente contém:

solução diluente (água para injetáveis, citrato de sódio, propilenoglicol e etanol) ..... 10 ml

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÃO

O cloridrato de melfalana injetável, administrado por perfusão arterial regional, é indicado no tratamento de:

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

O cloridrato de melfalana injetável, na dosagem intravenosa convencional, pode ser usado no tratamento de:

- mieloma múltiplo: cloridrato de melfalana 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: cloridrato de melfalana injetável produz uma resposta efetiva em aproximadamente 50% dos pacientes com adenocarcinoma ovariano avançado, quando em monoterapia ou em combinação com outros agentes citotóxicos.

O cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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 administrada alta dose de melfalana (140mg/m<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias) à alta dose de melfalana (140mg/m<sup>2</sup>), 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 multiagentes mieloblásticos 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

# FARMA VISION

## 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  $\alpha$ 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 e 23 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg)

## FARMA VISION

a um grupo de 10 pacientes com mieloma múltiplo, as meias-vidas iniciais e finais foram, respectivamente,  $8,1 \pm 6,6$  min e  $76,9 \pm 40,7$  min. O clearance médio de  $342,7 \pm 96,8$  ml/min foi registrado. Em 15 crianças e 11 adultos, que receberam altas doses de cloridrato de melfalana intravenoso ( $140 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal) com diurese induzida, as meias-vidas iniciais e finais observadas foram de  $6,5 \pm 3,6$  min e  $41,4 \pm 16,5$  min, respectivamente.

As meias-vidas médias iniciais e finais de  $8,8 \pm 6,6$  min e de  $73,1 \pm 45,9$  min, respectivamente, foram encontradas em 28 pacientes com malignidades variadas, recebendo doses entre 70 e  $200 \text{ mg/m}^2$  de área de superfície corporal por infusão em período de 2-20 min. O clearance médio de  $564,6 \pm 159,1$  ml/min foi registrado. Após uma perfusão hipertérmica ( $39^\circ\text{C}$ ) de  $1,75 \text{ mg/kg}$  de peso corporal no membro inferior de 11 pacientes com melanoma maligno avançado, foram encontradas meias-vidas iniciais e finais médias de  $3,6 \pm 1,5$  min e  $46,5 \pm 17,2$  min, respectivamente. O clearance médio de  $55,0 \pm 9,4$  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 cloridrato de melfalana é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

O cloridrato de melfalana não deve ser utilizado durante a amamentação.

O cloridrato de melfalana não deve ser utilizado por pacientes nos quais o câncer se mostrou resistente a melfalana.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**O CLORIDRATO DE MELFALANA É UM AGENTE CITOTÓXICO ATIVO PARA USO SOMENTE SOB A SUPERVISÃO DE MÉDICOS EXPERIENTES NA ADMINISTRAÇÃO DE TAIS AGENTES.**

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

**Administração Parenteral:** Do ponto de vista dos riscos envolvidos e do nível de suporte necessário, a administração de altas doses de cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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. O cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana injetável seja

## FARMA VISION

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 cloridrato de melfalana injetável deve ser considerada.

### **Preparação da solução de cloridrato de melfalana injetável** (Ver em Posologia e Modo de Usar)

A preparação de formulações de cloridrato de melfalana deve seguir as diretrizes para o manuseio de drogas citotóxicas de acordo com as recomendações e/ou regulamentos locais.

**Monitoramento:** como o cloridrato de melfalana 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. O cloridrato de melfalana 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 cloridrato 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 um cuidadoso monitoramento desses pacientes (ver Posologia e Modo de Usar).

O uso de doses elevadas de melfalana tem o potencial de causar lesão renal aguda em pacientes, especialmente aqueles com insuficiência renal subjacente.

**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): O cloridrato de melfalana, assim como outros agentes alquilantes, foi relatado 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 cloridrato de melfalana 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 associadas 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 cloridrato de melfalana.

**Contraceptivos:** Devido ao maior risco de tromboembolismo venoso em pacientes em tratamento com cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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.

A duração recomendada da contracepção nas mulheres deve ser até o final de exposição sistêmica relevante ou por 6 meses após o tratamento (ver Fertilidade, gravidez e lactação).

**Eventos Tromboembólicos:** cloridrato de melfalana 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 trombopprofilaxia 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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana.

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

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar equipamentos:** Não existem dados disponíveis sobre o efeito da melfalana nestas atividades.

## **Fertilidade, gravidez e lactação**

**Fertilidade:** cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana possa levar a algum efeito adverso na espermatogênese. É possível que o cloridrato de melfalana, venha causar esterilidade masculina transitória ou permanente.

# FARMA VISION

**Contraceção em homens e mulheres:** Tal como acontece com todos os tratamentos citotóxicos, pacientes do sexo masculino e feminino que utilizam cloridrato de melfalana devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e confiáveis por um período de seis meses, após a interrupção do tratamento.

A decisão final relativamente ao período adicional de contraceção deve ser tomada pelo médico e/ou pelo paciente (ver Advertências e Precauções).

**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 o cloridrato de melfalana.

O potencial teratogênico do cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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.**

**Este medicamento contém 5,2% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.**

**Este medicamento contém 5,3 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

**Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática frequentemente.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Vacinas com organismos vivos:** A imunização com vacinas contendo microrganismos 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

# FARMA VISION

administração do cloridrato de melfalana antes de 24 horas após a última administração oral do bussulfano pode influenciar no desenvolvimento de toxicidades.

**Eventos Tromboembólicos:** o cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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).

O cloridrato de melfalana deve ser administrado com grande cautela se a contagem de neutrófilos foi recentemente deprimida por quimioterapia ou radioterapia.

## 7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Cuidados de armazenamento:** Mantenha o produto na embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.

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

A solução de cloridrato de melfalana 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 liofilizado, de cor variando de branco a amarelo pálido, 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:** o cloridrato de melfalana injetável deve ser preparado para administração por profissional que esteja familiarizado com suas propriedades e requisitos de manipulação segura, ou sob supervisão direta.

O cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana injetável devem usar os seguintes itens de proteção:

## FARMA VISION

- 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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana injetável:** cloridrato de melfalana 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. Cada frasco deve ser reconstituído individualmente.

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 cloridrato de melfalana 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, cloridrato de melfalana injetável é somente para uso intravenoso.

Recomenda-se que a solução de cloridrato de melfalana 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, cloridrato de melfalana injetável pode ser administrado

## FARMA VISION

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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana.

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

Se doses elevadas de cloridrato de melfalana 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.

**O CLORIDRATO DE MELFALANA É UM AGENTE CITOTÓXICO PARA USO SOMENTE SOB A SUPERVISÃO DE MÉDICOS EXPERIENTES NA ADMINISTRAÇÃO DESTES AGENTES.**

### **Posologia**

O cloridrato de melfalana 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 o cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana 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:** cloridrato de melfalana injetável tem sido usado como base intermitente em monoterapia, ou em combinação com outras drogas citotóxicas, com as doses variando entre 8 e 30 mg/m<sup>2</sup> 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 o cloridrato de melfalana injetável for utilizado como agente único, o esquema de dosagem intravenosa típico é de 0,4 mg/kg de peso corporal (16 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 cloridrato de melfalana injetável, o tratamento deve ser feito somente em centros especializados com os recursos

## FARMA VISION

apropriados.

**Adenocarcinoma ovariano avançado:** Quando o cloridrato de melfalana injetável é utilizado como monoterapia, tem sido usada a dose intravenosa de 1,0 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal), em intervalos de 4 semanas.

Quando o cloridrato de melfalana 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/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal), em intervalos de 4 a 6 semanas.

**Melanoma maligno:** Perfusão regional hipertérmica com o cloridrato de melfalana 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 o cloridrato de melfalana tem sido utilizada como manutenção de todos os estágios de sarcoma de partes moles, usualmente em combinação com cirurgia.

O cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana de 100 a 240mg/m<sup>2</sup> 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 cloridrato de melfalana 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, o cloridrato de melfalana é raramente indicado para crianças e a literatura não estabelece um regime de doses absoluto.

**Uso em pacientes idosos:** embora o cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana em pacientes idosos é limitada. É importante assegurar o estado funcional adequado dos diversos sistemas orgânicos antes do uso de altas doses de cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana, embora variável, é reduzido em pacientes com insuficiência renal (ver Advertências e Precauções).

Quando o cloridrato de melfalana injetável é utilizado na dosagem intravenosa convencional (8 a 40 mg/m<sup>2</sup>

## FARMA VISION

de área corporal) é recomendada 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 cloridrato de melfalana injetável (100 a 240 mg/m<sup>2</sup> 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 cloridrato de melfalana 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 cloridrato de melfalana sem resgate hematopoiético com células-tronco.

Altas doses de cloridrato de melfalana 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**

<b>Classificação Sistema Órgão</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação Adversa</b>
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 <sup>1</sup>
Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino	Raro	Doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar (incluindo notificações fatais)
Distúrbios gastrointestinais <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>
Desordens do tecido cutâneo e subcutâneo	Muito comum	Alopecia (em altas doses)
	Comum	Alopecia (em doses convencionais)
	Raro	Rash maculopapular e prurido
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>
	Desconhecido	Lesão renal aguda
Distúrbios mamários e do sistema reprodutor	Desconhecido	Azoospermia e amenorreia
Distúrbios vasculares <sup>6</sup>	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 <sup>3</sup> ; 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 cloridrato de melfalana.

4. Apenas com infusão de cloridrato de melfalana 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 o cloridrato de melfalana em pacientes com mieloma apresentando danos renais.

6. As reações adversas clinicamente importantes associadas ao uso de cloridrato de melfalana em combinação com talidomida e prednisona ou dexametasona e, em menor extensão, cloridrato de melfalana 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. SUPERDOSE

**Sintomas e sinais:** Os efeitos imediatos de uma superdosagem intravenosa aguda são náuseas e vômitos. Após superdosagem também podem ocorrer danos na mucosa gastrintestinal 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

Registro: 1746500210010

**Farmacêutico Responsável:** Lucia Cristina Vieira Lima CRF-SP 61.428

**Importado e Registrado por:**

FARMA VISION IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA.

CNPJ: 09.058.502/0001-48

Rua Sargas nº 33

# FARMA VISION

Parque Maranhão, Cotia– SP

**Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) (11) 4148-9319 e [sac@farmavision.com.br](mailto:sac@farmavision.com.br)**

**Produzido por:**

EMCURE PHARMACEUTICALS LTD

SM-14, 15 & 16/1, G.I.D.C., SANAND – II, CHARAL, TAL, SANAND, DIST, AHMEDABAD – 382  
110, GUJARAT STATE - INDIA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (31/10/2025)**

