

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ALKERAN[®]

Melphalan

Comprimé, 2 mg
Injection, 50 mg/flacon

Agent antinéoplasique (alkylant)

Code ATC : L01AA03

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
17 décembre 2007

Numéro de contrôle :

© 2006 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
® ALKERAN est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
MICROBIOLOGIE.....	19
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	24

Pr ALKERAN®

Melphalan

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé/ 2 mg	Sans objet*
Perfusion intraveineuse	Injection/ 50 mg/flacon	Éthanol*

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ALKERAN® (melphalan) est indiqué pour :

- le traitement palliatif du myélome multiple
- le traitement palliatif du carcinome non résécable de l'ovaire
- ALKERAN® pour injection a été administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé comme adjuvant à la chirurgie dans le traitement du mélanome malin. Cependant, aucune étude prospective, contrôlée ou non, n'a été réalisée dans le but d'évaluer la dose et son lien avec la réponse au traitement, les effets toxiques du médicament, ou les deux.

CONTRE-INDICATIONS

- ALKERAN® (melphalan) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

- Le melphalan ne doit pas être administré au patient ayant démontré une résistance au médicament ni au patient ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité au médicament. Il peut y avoir une sensibilité croisée (éruption cutanée) entre le melphalan et le chlorambucil (LEUKERAN[®]).
- On doit éviter le traitement par le melphalan si des agents chimiothérapeutiques similaires ou une radiothérapie ont été administrés au patient récemment ou si on observe une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles ou de plaquettes.
- Le melphalan ne doit pas être administré en concomitance avec une radiothérapie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ALKERAN[®] (melphalan) doit être administré selon une posologie soigneusement ajustée, par un médecin expérimenté – ou sous la surveillance d'un médecin expérimenté – qui connaît bien le mode d'action du médicament et les complications pouvant être associées à son utilisation.

Voici les principales manifestations de toxicité aiguë d'ALKERAN[®] :

- Réactions d'hypersensibilité, notamment l'anaphylaxie (voir Immunitaire);
- Aplasie médullaire (voir Hématologique)
- Atteintes pulmonaires (voir Respiratoire et la section SURDOSAGE)
- Infertilité (voir Fonction sexuelle/reproduction)
- Tumeurs malignes secondaires (voir Carcinogénèse et mutagenèse)
- Mutagénicité et tératogénicité (voir Carcinogénèse et mutagenèse)

Généralités

ALKERAN[®] doit être administré selon une posologie soigneusement ajustée, par un médecin expérimenté – ou sous la surveillance d'un médecin expérimenté – qui connaît bien le mode d'action du médicament et les complications pouvant être associées à son utilisation. À moins que le médecin ne possède l'expérience ainsi que la formation nécessaires à l'utilisation de cette technique, le médicament ne doit pas être administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé.

Chaque fois que le médecin envisage d'administrer ALKERAN[®] pour injection à titre de chimiothérapie, il doit absolument évaluer le besoin et l'utilité du médicament en regard du risque de manifestations indésirables. Le melphalan doit être administré avec une extrême prudence aux patients dont l'hématopoïèse peut avoir été altérée par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieure, ou encore au patient dont la fonction médullaire se rétablit d'un traitement cytotoxique. On doit prévoir une diminution de la dose chez l'insuffisant rénal recevant le melphalan par voie intraveineuse (voir Hématologique et Rénal).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des tumeurs malignes secondaires, y compris des cas de leucémie non lymphoblastique aiguë, de syndrome myéloprolifératif et de carcinome, ont été signalés chez des patients cancéreux traités par des agents alkylants (dont le melphalan). Certains patients avaient en outre reçu d'autres agents chimiothérapeutiques ou une radiothérapie. Il n'est cependant pas possible d'établir avec précision le risque de leucémie aiguë, de syndrome myéloprolifératif et de carcinome. Des publications portant sur des cas de leucémie chez des patients ayant fait l'objet d'un traitement par le melphalan (ou par d'autres agents alkylants) semblent indiquer que le risque leucémogène augmente avec la durée du

traitement et le nombre cumulatif de doses. Dans une étude en particulier, le risque cumulatif sur dix ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif consécutif au traitement par le melphalan était de 19,5 % à des doses cumulatives allant de 730 à 9 652 mg. Selon les résultats de cette même étude et d'un autre essai, le risque cumulatif sur dix ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif suivant un traitement par le melphalan était de moins de 2 % à des doses cumulatives inférieures à 600 mg. Cela ne signifie toutefois pas qu'il existe une dose cumulative au-dessous de laquelle il n'y a aucun risque de tumeur maligne secondaire. Il faut donc que les avantages possibles du traitement par le melphalan soient évalués au cas par cas, en fonction du risque de tumeur maligne secondaire.

Il a été démontré que le melphalan peut entraîner des lésions aux chromatides et aux chromosomes chez l'humain.

Hématologique

Comme pour les autres moutardes azotées, des doses trop élevées d'ALKERAN[®] entraînent une aplasie médullaire marquée. L'aplasie médullaire est le principal effet toxique d'ALKERAN[®] pour injection chez la plupart des patients. De ce fait, on doit réaliser les analyses suivantes au début du traitement et avant l'administration de chacune des doses subséquentes d'ALKERAN[®] : numération plaquettaire, détermination du taux d'hémoglobine ainsi que numération des globules blancs et formule leucocytaire. Si le nombre de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/L$ ou le taux absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$, on doit suspendre le traitement jusqu'à ce qu'on obtienne des valeurs acceptables. Il est essentiel d'effectuer des numérations globulaires à intervalles fréquents afin de pouvoir déterminer la posologie optimale et d'éviter les effets toxiques.

Si le nombre de leucocytes chute en dessous de $3 \times 10^9/L$ ou le nombre de plaquettes, en dessous de $100 \times 10^9/L$, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémogramme se rétablisse.

Il se peut que les numérations globulaires continuent à baisser durant les six à huit semaines suivant l'instauration du traitement. De ce fait, on doit interrompre temporairement le traitement dès qu'une baisse anormalement marquée du nombre de leucocytes ou de plaquettes est observée.

Dans une étude menée par Cornwell *et al.* (1982), le melphalan administré par voie intraveineuse sans ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale a augmenté de 35 % la fréquence de la leucopénie et de la thrombocytopenie sévères chez les patients présentant une insuffisance rénale (azote uréique du sang ≥ 30 mg/dL).

Immunitaire

On a observé des cas peu fréquents de réactions d'hypersensibilité immédiates, y compris l'anaphylaxie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement est symptomatique. En pareille situation, on doit interrompre la perfusion immédiatement puis, selon le choix du médecin, administrer une solution de remplissage vasculaire, un

vasopresseur, un corticostéroïde ou un antihistaminique.

L'immunisation par un vaccin constitué d'un organisme vivant pourrait provoquer une infection chez une personne immunodéprimée. C'est pourquoi l'immunisation par vaccin vivant n'est pas recommandée.

Rénal

L'exposition systémique au melphalan a été directement corrélée au degré d'insuffisance rénale quelle que soit la voie d'administration. Dans une étude menée par Cornwell *et al.* (1982), une fréquence accrue d'aplasie médullaire a été associée à l'insuffisance rénale chez les patients qui avaient reçu le melphalan par voie intraveineuse sans qu'il y ait ajustement de la dose en fonction de l'insuffisance rénale. Des ajustements de la dose doivent être envisagés chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal significatif (azote uréique du sang ≥ 30 mg/dL), et ces patients doivent être surveillés étroitement pour la prise en charge de tout signe de toxicité.

Respiratoire

Il y a eu de rares cas de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie inflammatoire interstitielle (certains ayant entraîné la mort) chez des patients traités par ALKERAN[®].

Fonction sexuelle/reproduction

Le melphalan inhibe l'activité ovarienne chez des femmes préménopausées, entraînant une aménorrhée chez un nombre significatif de patientes.

Une inhibition de l'activité testiculaire réversible et irréversible a également été signalée. Selon des études réalisées chez des animaux, le melphalan pourrait avoir un effet défavorable sur la spermatogenèse.

Populations particulières

Femmes enceintes : On n'a pas établi l'innocuité du melphalan à l'égard du développement fœtal. Par conséquent, on ne doit l'administrer aux femmes en âge de procréer, et plus particulièrement aux femmes en début de grossesse, que si, de l'avis du médecin, les bienfaits possibles du traitement pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si le melphalan est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, et vu le risque d'effets indésirables graves associé au melphalan chez le nourrisson, on doit décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du melphalan n'ont pas été établies chez l'enfant.

Gériatrie : L'expérience clinique avec ALKERAN[®] n'a permis d'établir aucune différence entre la personne âgée et le sujet plus jeune sur le plan de la réponse au traitement. En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez la personne âgée :

le traitement est ordinairement amorcé à la dose la plus faible recommandée. Ces précautions s'expliquent par la fréquence accrue de dysfonctionnement cardiaque, rénal ou hépatique, d'affection coexistante et de traitement concomitant au sein de cette population.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des numérations globulaires complètes avec formule leucocytaire doivent être réalisées à intervalles réguliers durant le traitement par le melphalan. On doit effectuer au moins une numération avant l'administration de chaque dose. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite qui permettra de déceler les manifestations de l'aplasie médullaire, notamment des infections sévères, une hémorragie et une anémie symptomatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les renseignements fournis ci-après sont tirés des données compilées sur l'administration d'ALKERAN[®] (melphalan) en monothérapie par voie orale et par voie intraveineuse selon différents schémas posologiques dans le traitement de diverses tumeurs malignes.

Pour ce produit, il n'existe pas de données cliniques récentes permettant de déterminer la fréquence des effets indésirables. La fréquence des effets indésirables du melphalan peut varier selon l'indication et la dose reçue ainsi qu'en fonction de son administration en association avec d'autres agents thérapeutiques.

Effets gastro-intestinaux : Jusqu'à 30 % des patients ayant reçu ALKERAN[®] par voie orale aux doses usuelles ont eu des effets gastro-intestinaux tels que des nausées et des vomissements; la fréquence de ces manifestations pouvait atteindre 50 % lorsque le médicament était administré par voie intraveineuse. La diarrhée survient habituellement une semaine après l'administration du melphalan à dose élevée. Des ulcères buccaux et des effets hépatotoxiques, y compris la maladie veino-occlusive, ont été signalés.

La diarrhée, les vomissements et la stomatite sont les signes de toxicité limitante chez les patients à qui on administre des doses élevées de melphalan par voie intraveineuse en association avec une greffe autologue de moelle osseuse. Un traitement préalable par le cyclophosphamide semble réduire la sévérité des troubles gastro-intestinaux causés par le melphalan administré à doses élevées. Se reporter à la documentation scientifique pour obtenir de plus amples renseignements. La stomatite est rare lorsque les doses standard sont administrées.

Effets hématologiques : L'aplasie médullaire est l'effet indésirable le plus courant, entraînant une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie. La neutropénie et l'anémie hémolytique ont aussi été observées. Des cas irréversibles d'insuffisance médullaire ont été signalés. L'aplasie médullaire est peu courante après la perfusion d'un membre isolé.

L'aplasie médullaire et les infections sévères, y compris les décès secondaires à l'aplasie médullaire, étaient beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale (azote uréique du sang ≥ 30 mg/dL) que chez les patients dont la fonction rénale était normale et qui ont reçu le melphalan par voie intraveineuse (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Effets sur le foie : Des cas d'atteinte hépatique allant de valeurs anormales des épreuves de la fonction hépatique à des manifestations cliniques telles que l'hépatite et l'ictère ont été rapportés. On a signalé la présence d'une maladie veino-occlusive consécutive à l'administration intraveineuse de doses élevées.

L'élévation des taux d'enzymes hépatiques est ordinairement peu marquée.

Réactions consécutives à la perfusion hyperthermique d'un membre isolé : Les réactions indésirables peuvent aussi bien être imputées à l'intervention chirurgicale qu'à l'administration d'ALKERAN[®] pour injection par perfusion hyperthermique.

Les effets toxiques locaux de la perfusion hyperthermique semblent augmenter avec la dose, la durée de l'administration et la température à laquelle est réalisée cette dernière. Une atrophie musculaire, une fibrose musculaire, une myalgie et une élévation de la créatine kinase dans le sang ont été très souvent observées. Le syndrome des loges était aussi très courant. Une nécrose musculaire et une rhabdomyolyse ont été rencontrées à une fréquence inconnue. Les cas de lésion nerveuse ou musculaire sévère, de réaction sévère au niveau de la peau ou des tissus mous et de thrombose artérielle nécessitant une amputation sont rares; leur fréquence est inférieure à 1 %.

Les complications systémiques sont peu fréquentes, une aplasie médullaire réversible survenant chez moins de 5 % des patients. Les complications liées aux plaies, par exemple un retard dans la cicatrisation ou une infection, se produisent chez 5 à 10 % des patients.

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions aiguës d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez 2,4 % des 425 patients ayant reçu ALKERAN[®] pour injection dans le traitement d'un myélome (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces réactions consistaient en de l'urticaire, du prurit, de l'œdème, des éruptions cutanées et, chez certains patients, en une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et une hypotension. De rares cas d'arrêt cardiaque ont aussi été signalés en lien avec ces réactions. Ces patients semblaient répondre au traitement antihistaminique et corticostéroïdien. L'administration du melphalan doit être interrompue en cas de réaction d'hypersensibilité.

Réactions locales : Une légère douleur et/ou de l'irritation au point d'injection ou à proximité de celui-ci se sont manifestées dans environ la moitié des cas d'administration par perfusion. La réaction se résorbait spontanément en quelques heures. On a aussi rapporté des cas d'ulcération cutanée au point d'injection, des bouffées vasomotrices ainsi que des sensations de chaleur et/ou de picotement subjectives et transitoires.

Réactions diverses : Parmi les autres réactions indésirables signalées, on compte les suivantes : hypersensibilité cutanée, vascularite, alopecie, réaction allergique, fibrose pulmonaire, stomatite, éruptions maculo-papuleuses et pneumopathie inflammatoire interstitielle. Des rapports de décès par fibrose pulmonaire ont été reçus. Des sensations de bouffées vasomotrices ont été signalées suivant l'administration du melphalan à dose élevée.

Effets sur les reins : Des élévations transitoires importantes du taux d'urée sanguine ont été observées en début de traitement par le melphalan chez les patients atteints d'un myélome et présentant une atteinte rénale. On a aussi constaté une hausse des taux de créatinine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 — Interactions médicament-médicament établies ou possibles

ALKERAN®	Effet	Commentaire clinique
Acide nalidixique	Entérococolite hémorragique	L'acide nalidixique administré concurremment avec des doses élevées de melphalan par voie intraveineuse a causé la mort par entérococolite hémorragique chez des enfants.
Cyclosporine	Atteinte de la fonction rénale	Receveurs d'une greffe de la moelle osseuse qui ont été conditionnés à l'aide de doses élevées de melphalan par voie intraveineuse et qui ont reçu ultérieurement de la cyclosporine pour éviter la réaction du greffon contre l'hôte.
Vaccins antiviraux vivants	Risque d'infection chez les hôtes immunodéprimés	La vaccination avec des vaccins constitués d'organismes vivants n'est pas recommandée chez les sujets immunodéprimés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

L'administration orale de comprimés de melphalan immédiatement après l'ingestion d'aliments a prolongé le temps d'atteinte de la concentration plasmatique maximale et a réduit de 39 à 45 % l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Traitement par voie orale

Myélome multiple :

Le traitement par voie orale est généralement prescrit à une dose quotidienne de 6 mg (trois comprimés) pouvant être administrée en une seule prise. Au besoin, la dose est ajustée en fonction des résultats des numérations globulaires effectuées environ une fois par semaine. Après deux à trois semaines de traitement, on doit interrompre le médicament pendant une période pouvant atteindre quatre semaines et assurer une surveillance étroite de la numération globulaire. Quand il y a élévation du nombre de leucocytes et de plaquettes, on peut opter pour une dose d'entretien quotidienne de 2 mg. En raison des écarts pouvant être observés entre les patients dans les concentrations plasmatiques de melphalan consécutives à la prise orale, plusieurs chercheurs ont recommandé d'augmenter prudemment la dose jusqu'à l'observation d'un quelconque signe d'aplasie médullaire; on s'assure ainsi d'avoir atteint la concentration potentiellement thérapeutique du médicament.

D'autres schémas posologiques ont été employés par divers chercheurs. Osserman et Takatsuki ont notamment administré le médicament à une posologie initiale de 10 mg/jour pendant sept à dix jours. Ils ont constaté une baisse maximale du nombre de leucocytes et de plaquettes dans les trois à cinq semaines; la situation se rétablissait dans un délai de quatre à huit semaines. Le traitement d'entretien continu à une posologie de 2 mg/jour est instauré lorsque le nombre de leucocytes est supérieur à $4 \times 10^9/L$ et le nombre de plaquettes, supérieur à $100 \times 10^9/L$. La posologie est ajustée entre 1 et 3 mg/jour en fonction de la réponse hématologique du patient. Il est souhaitable de maintenir un degré suffisant d'hypoplasie médullaire osseuse, de façon que le nombre de leucocytes demeure entre 3 et $3,5 \times 10^9/L$. Hoogstraten *et al.* ont commencé le traitement à une posologie de 0,15 mg/kg/jour pendant sept jours. Ils ont par la suite prescrit un repos thérapeutique d'au moins 14 jours, qui pouvait durer jusqu'à cinq ou six semaines. Le traitement d'entretien était instauré aussitôt qu'il y avait élévation du nombre de leucocytes et de plaquettes. La posologie d'entretien de 0,05 mg/kg/jour ou moins était ajustée en fonction de la numération globulaire.

Les données dont on dispose semblent indiquer qu'entre le tiers et la moitié des patients atteints de myélome multiple répondent favorablement à l'administration orale du melphalan.

Il faut souligner que la réponse peut être très graduelle, pouvant s'échelonner sur plusieurs mois. Il importe d'administrer le traitement en cycles répétés ou de façon continue, puisque l'amélioration peut se produire lentement sur de nombreux mois et qu'on risque de ne pas retirer tous les bienfaits du traitement si on l'abandonne trop tôt.

Carcinome de l'ovaire :

Dans le traitement par voie orale du carcinome de l'ovaire, on administre souvent le melphalan en un cycle unique à une posologie de 0,2 mg/kg/jour pendant cinq jours. Le cycle peut être répété toutes les quatre à cinq semaines, selon la tolérance hématologique de la patiente.

Traitement par voie intraveineuse

Myélome multiple :

Le traitement par voie intraveineuse est généralement administré à une dose de 16 mg/m². On doit envisager de diminuer la dose jusqu'à 50 % chez le patient souffrant d'insuffisance rénale (azote uréique du sang $\geq 10,71$ mmol/L [30 mg/dL]). Le médicament est administré par perfusion en une seule dose, sur une période variant de 15 à 90 minutes. Les quatre premières doses sont administrées à intervalles de deux semaines. Une fois que le patient s'est rétabli des effets toxiques du médicament, le traitement est poursuivi à intervalles de quatre semaines. Les données dont on dispose semblent indiquer qu'entre le tiers et la moitié des patients atteints de myélome multiple répondent favorablement au médicament. L'expérience acquise avec le melphalan dans le traitement par voie orale laisse supposer qu'il est préférable d'administrer le médicament selon des cycles répétés, puisque l'amélioration peut se produire lentement (sur de nombreux mois) et qu'on risque de ne pas retirer tous les bienfaits du traitement si on l'abandonne trop tôt. On doit envisager d'ajuster la dose en fonction des résultats les plus bas des numérations globulaires effectuées avant chaque administration.

Administration par perfusion

Mélanome malin :

La perfusion hyperthermique d'un membre isolé doit être pratiquée uniquement par un médecin qui possède l'expérience et la formation nécessaires à l'emploi de cette technique.

Administration

Préparation en vue de l'administration et stabilité :

Administration par voie intraveineuse :

1. En suivant les indications, reconstituer ALKERAN[®] pour injection avec 10 mL du diluant fourni. On obtient une solution de melphalan d'une concentration de 5 mg/mL.
2. Diluer immédiatement la dose à administrer dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, U.S.P., sans dépasser une concentration de 0,45 mg/mL.
3. Administrer la préparation diluée sur une période d'au moins 15 minutes.
4. Réaliser l'administration au complet dans les 50 minutes suivant la reconstitution.

5. Jeter toute quantité en trop de solution reconstituée et diluée n'ayant pas été administrée dans les 50 minutes.

Conservée à une température de 30 °C, la préparation reconstituée demeure stable pendant un maximum de deux heures. Il se forme un précipité si la solution est conservée à 5 °C. **Ne pas réfrigérer.**

Les préparations diluées à une concentration de 0,1 mg/mL à 0,45 mg/mL dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % demeurent stables pendant un maximum de 50 minutes à 30 °C et pendant un maximum de trois heures à 20 °C.

Reconstitution : ALKERAN[®] pour injection doit être reconstitué à la température ambiante. Pour ce faire, il faut transférer rapidement 10 mL du solvant-diluant fourni directement dans le flacon de poudre lyophilisée en se servant d'une aiguille (de calibre 20 ou de diamètre plus grand) et d'une seringue stériles. Agiter aussitôt vigoureusement jusqu'à obtention d'une solution transparente. Il importe de diluer rapidement et d'agiter la préparation vigoureusement dans l'immédiat afin de bien dissoudre le produit. Le pH de la solution obtenue est d'environ 6,5.

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter au contenu du flacon	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par mL
50 mg	10 mL	10 mL	5 mg/mL

La stabilité de la solution pour injection ALKERAN[®] est limitée; de ce fait, la préparation doit se faire immédiatement avant l'emploi. Toute solution inutilisée doit être jetée. La solution reconstituée doit être administrée dans l'immédiat et ne doit pas être réfrigérée, puisqu'il s'ensuivra une précipitation. Conservée à une température de 30 °C, la solution demeure stable pendant un maximum de deux heures.

La dilution de la solution pour injection ALKERAN[®] pour les besoins de la perfusion a pour effet d'en réduire la stabilité; le taux de décomposition augmente en outre rapidement avec l'élévation de température. On doit alors uniquement recourir à une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % p/v. Les préparations diluées à une concentration de 0,1 à 0,45 mg/mL dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % doivent être administrées immédiatement. Elles demeurent stables pendant un maximum de 50 minutes à 30 °C et pendant un maximum de trois heures à 20 °C.

Produits parentéraux :

Quand la solution et le contenant le permettent, les médicaments d'usage parentéral doivent généralement faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de matières particulières ou une coloration anormale avant que le produit ne soit administré. Il ne faut pas administrer le produit si on constate une quelconque anomalie.

SURDOSAGE

Un décès a été signalé suivant l'administration d'une surdose atteignant 290 mg/m². Un enfant a en outre survécu à une surdose de 254 mg/m²; il a été traité au moyen des mesures de soutien usuelles. Les effets immédiats du surdosage consistent en des nausées et des vomissements sévères. Les altérations de la conscience, les convulsions, la paralysie musculaire et les effets cholinomimétiques sont moins fréquents. Aux doses élevées (> 100 mg/m²), on a observé des cas sévères de mucosite, de stomatite, de colite, de diarrhée et d'hémorragie du tractus gastro-intestinal. Les élévations des taux d'enzymes hépatiques et la maladie veino-occlusive sont peu fréquentes. On a en outre signalé de rares cas d'effets néphrotoxiques et de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Le principal effet toxique du médicament est l'aplasie médullaire entraînant une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie. On doit assurer une surveillance étroite des paramètres hématologiques pendant trois à six semaines. L'autogreffe de moelle osseuse ou l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (ex. : sargramostim, filgrastim) peut écourter la période de pancytopénie. Au besoin, le médecin doit recourir aux mesures de soutien générales en association avec les transfusions sanguines et l'antibiothérapie appropriées. On ne constate pas d'élimination plasmatique significative du médicament suivant l'hémodialyse ou l'hémo perfusion.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ALKERAN[®] (melphalan) est un agent alkylant de type bischloroéthylaminique. De ce fait, sa cytotoxicité semble être liée à l'ampleur de sa réticulation avec les brins d'ADN, laquelle s'effectue probablement par fixation à la guanine en position N⁷. À l'instar des autres agents alkylants bifonctionnels, le melphalan exerce ses effets à la fois sur les cellules tumorales au repos et sur les cellules tumorales en phase de division rapide.

Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption du melphalan administré par voie orale est très variable tant à l'égard du délai d'apparition du médicament dans le plasma que de la concentration plasmatique maximale. Dans les études sur la biodisponibilité absolue du melphalan, la biodisponibilité absolue moyenne variait de 56 à 85 %.

Chez les patients atteints d'un myélome ayant reçu le melphalan par voie intraveineuse à des doses de 10 ou de 20 mg/m², la concentration plasmatique maximale moyenne (± écart-type) était de 1,2 ± 0,4 µg/mL et de 2,8 ± 1,9 µg/mL respectivement. Les données obtenues dans le cadre d'études réalisées auprès d'enfants âgés d'un an ou plus étaient similaires à celles relevées chez l'adulte.

L'administration orale de comprimés de melphalan immédiatement après l'ingestion d'aliments a prolongé le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale et a réduit de 39 à 45 % l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Distribution

Le volume de distribution du melphalan à l'état d'équilibre est de 0,5 L/kg et se rapproche de l'eau corporelle totale. On observe une faible pénétration du melphalan dans le liquide céphalorachidien (LCR). Le degré de fixation du melphalan aux protéines plasmatiques varie de 69 à 78 %. Des données démontrent que la fixation aux protéines est linéaire aux concentrations plasmatiques habituellement atteintes avec les doses standard, mais qu'elle pourrait être fonction de la concentration aux concentrations observées après l'administration de fortes doses. L'albumine sérique constitue la principale protéine de fixation, le melphalan se liant à l'albumine dans une proportion de 55 à 60 % et à l' α_1 -glycoprotéine acide dans une proportion de 20 %. De plus, les études sur la liaison du melphalan ont révélé l'existence d'une composante irréversible attribuable à la réaction d'alkylation avec les protéines plasmatiques. Les interactions avec les immunoglobulines sont négligeables.

Le degré de pénétration de la barrière hémato-encéphalique par le melphalan est limité. La concentration de melphalan dans les échantillons de liquide céphalorachidien représentait environ 10 % de la concentration plasmatique correspondante après l'administration intraveineuse de fortes doses de melphalan dans deux études.

Métabolisme

Le melphalan est principalement éliminé du plasma par hydrolyse chimique en monohydroxy-melphalan et en dihydroxy-melphalan. À l'exception de ces deux produits de l'hydrolyse, aucun autre métabolite du melphalan n'a été observé chez l'humain.

Élimination

Après l'injection, les concentrations plasmatiques du médicament ont diminué rapidement et de façon biexponentielle, la demi-vie de distribution et la demi-vie d'élimination terminale étant d'environ 10 et 70 minutes, respectivement. Les estimations de la clairance corporelle totale moyenne variaient d'une étude à l'autre, mais des valeurs types d'environ 7 à 9 mL/min/kg (250 à 325 mL/min/m²) ont été observées.

La clairance du melphalan peut être réduite en présence d'atteinte rénale. Une augmentation de l'ASC (exposition générale au melphalan) a été observée chez les patients présentant une atteinte rénale après administration par voie orale ou par voie intraveineuse. Une étude a mis en évidence une augmentation de la fréquence de la leucopénie sévère après dix semaines de traitement chez des patients dont le taux d'azote uréique sanguin était élevé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Plusieurs chercheurs se sont penchés sur la pharmacocinétique du melphalan administré dans un membre isolé par perfusion en circuit fermé. Ils ont constaté que les

concentrations de melphalan diminuaient rapidement et de façon biexponentielle par rapport au perfusé en circulation; la demi-vie terminale moyenne variait de 26 ($n = 4$) à 53 minutes ($n = 48$). L'exposition générale au melphalan durant la perfusion d'un membre est ordinairement très faible. La concentration maximale de melphalan relevée dans le membre perfusé en circuit fermé était habituellement de dix à 100 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale mesurée suivant l'administration du médicament par voie intraveineuse à la dose usuelle dans le cadre d'un traitement général contre un myélome multiple.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimé : Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36-46 °F).

Injection : Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).
Craint la
lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

À l'instar des autres composés toxiques, la solution ALKERAN[®] doit être manipulée et préparée avec prudence. Une exposition accidentelle peut donner lieu à des réactions cutanées. Le port de gants est donc recommandé. Si la solution ALKERAN[®] vient en contact avec la peau ou une muqueuse, laver immédiatement la zone touchée à fond avec de l'eau et du savon.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

ALKERAN[®] (melphalan) pour injection (poudre lyophilisée), 50 mg :

Flacon de 50 mg de melphalan sous forme de chlorhydrate.

Solvant-diluant – ALKERAN[®] pour injection :

Flacon de 10 mL.

Comprimé

Comprimé dosé à 2 mg, rond, biconvexe, pelliculé, de couleur blanche ou blanc cassé, portant les inscriptions « A » d'un côté et « GX EH3 » de l'autre. Les comprimés ALKERAN[®] sont disponibles en flacons de 50.

Composition

Comprimé :

Un comprimé rond, biconvexe, pelliculé, de couleur blanche ou blanc cassé, portant les inscriptions « A » d'un côté et « GX EH3 » de l'autre, contient 2 mg de melphalan ainsi

que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdal, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol 400 et dioxyde de titane.

Injection :

ALKERAN[®] pour injection est offert dans une trousse comprenant un flacon de poudre lyophilisée et un flacon de solvant-diluant. Un flacon d'ALKERAN[®] contient l'équivalent de 50 mg de melphalan sous forme de chlorhydrate et 20 mg de povidone. Le médicament est offert sous la forme d'une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche ou blanc cassé. Un flacon de solvant-diluant contient 10 mL d'une solution tampon composée de 0,20 g de citrate de sodium, de 0,52 mL d'éthanol et de 6,00 mL de propylèneglycol dans de l'eau pour injection (en quantité suffisante pour obtenir un volume final de 10 mL).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

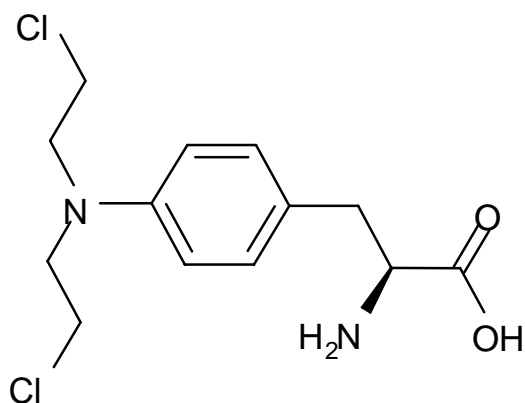
Substance pharmaceutique

Nom propre : melphalan

Nom chimique : 4-[bis(2-chloroéthyl)amino]-L-phénylalanine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$, 305,20

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre de couleur blanche ou blanc cassé dont le point de fusion avec décomposition est d'environ 175 °C. Soluble dans l'éthanol et le propylèneglycol. Presque insoluble dans l'eau.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Métabolisme

Études *in vivo*

Alberts *et al.* ont constaté de grandes différences dans les concentrations plasmatiques de melphalan mesurées après la prise orale; ces différences ont été observées dans le délai d'apparition du melphalan dans le plasma et dans les concentrations maximales obtenues. On ignore si ces résultats sont attribuables à une absorption gastro-intestinale incomplète ou à la variabilité du métabolisme hépatique de premier passage. Les chercheurs ont évalué cinq patients ayant reçu un traitement oral et un traitement intraveineux consistant, dans chaque cas, en l'administration en bolus d'une dose de 0,6 mg/kg. Suivant la prise orale, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps correspondait en moyenne à 61 % ± 26 % (± écart-type; plage : de 25 à 89 %) de la

valeur mesurée après l'administration par voie intraveineuse. Chez dix patients ayant reçu, par voie orale, une dose unique de melphalan de 0,6 mg/kg, le temps de demi-vie plasmatique terminale de la molécule mère s'établissait à 101 ± 63 minutes; le taux d'excrétion urinaire de la molécule mère sur 24 heures était de 10 % ± 6 %, ce qui indique que la clairance rénale n'est pas sa principale voie d'élimination.

En se servant de melphalan marqué de façon universelle au carbone 14, Tattersall *et al.* ont observé une baisse substantielle de radioactivité dans l'urine des sujets ayant reçu le produit par voie intraveineuse (de 35 à 65 % en sept jours). Suivant l'administration par voie orale ou par voie intraveineuse, le schéma de récupération du marqueur était similaire, la majeure partie étant recouverte dans les 24 heures. Après la prise orale, la radioactivité dans le plasma atteignait son niveau maximal dans un délai de deux heures, puis disparaissait selon une demi-vie d'environ 160 heures. Dans le cas d'un patient chez qui la molécule mère (plutôt que seulement le marqueur radioactif) avait été déterminée, le temps de demi-vie du melphalan s'est établi à 67 minutes.

Études *in vitro* – Fixation aux protéines et dialyse

Après avoir fait incuber du melphalan radiomarqué au ¹⁴C dans du plasma humain à 37 °C pendant huit heures, Chang *et al.* ont constaté que seulement 70 % du marquage au carbone 14 était éliminé par extraction au méthanol. À peine quelques traces de la quantité de melphalan radiomarqué au ¹⁴C pouvant être extraite au méthanol ont été retrouvées sous forme de molécule mère.

La dialyse à l'équilibre du melphalan radiomarqué au ¹⁴C dans du plasma humain à 37 °C (30 µg de melphalan par mL de plasma) avec une solution tampon de phosphate à 0,05 M d'un pH de 7,4 a démontré que 30 % du carbone 14 demeurait non dialysable suivant l'obtention de l'équilibre, après huit heures. Ces observations pourraient indiquer une alkylation des protéines plasmatiques sous l'effet du melphalan.

MICROBIOLOGIE

Non disponible.

TOXICOLOGIE

Animaux

Espèces	DL₅₀
Souris	21 mg/kg p.o.
Souris	10 mg/kg i.p.
Rat	4 mg/kg i.p.

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets à court terme d'ALKERAN[®] (melphalan). Toutefois, l'administration du médicament sur une période prolongée (par injection intrapéritonéale) s'est traduite par la production de lymphosarcomes ainsi que par un accroissement proportionnel à la dose de la fréquence de tumeurs pulmonaires chez la souris et de tumeurs péritonéales chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Alberts DS, Chang SY, Chen HS, Evans TL, Moon TE. Oral melphalan kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979 Dec; 26(6):737-45.
2. Ardiet C, Trachand B, Biron P, Rebattu P, Philip T. Pharmacokinetics of high-dose intravenous melphalan in children and adults with forced diuresis. Report in 26 cases. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16(3):300-305.
3. Benckhuijsen C, Varossieau FJ, Hart AAM, Wieberdink J, Norrdhoek J. Pharmacokinetics of melphalan in isolated perfusion of the limbs. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237(2):538-588.
4. Bosanquet AG, Gilby ED. Pharmacokinetics of oral and intravenous melphalan during routine treatment of multiple myeloma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18(4):355-362.
5. Briele HA, Djuric M, Jung DT, Mortell T, Patel MK, Das Gupta TK. Pharmacokinetics of melphalan in clinical isolation perfusion of the extremities. *Cancer Res* 1985; 45(4):1885-1889.
6. Brox L, Birkett I, Belch A. Pharmacology of intravenous melphalan in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 1979; 6 Suppl:27-32.
7. Chang SY, Alberts DS, Farquhar D, Melnick LR, Walson PD, Salmon SE. Hydrolysis and protein binding of melphalan. *J Pharm Sci* 1978; 67(5):682-684.
8. Cornwell GG III, Pajak TF, McIntyre OR. Hypersensitivity reactions to I.V. melphalan during treatment of multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B experience. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(3):399-403.
9. Cornwell GG, Pajak TF, McIntyre OR, Kochwa S, Dosik H. Influence of renal failure on myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and Leukemia Group B experience. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(3):475-481.
10. Ehrsson H, Lönroth U. Degradation of melphalan in aqueous solutions - influence of human albumin binding. *J Pharm Sci* 1982; 71(7):826-827.
11. Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H *et al.* L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *New Engl J Med* 1975; 292(3):117-122.
12. Fisher B, Glass A, Redmond C, Fisher ER, Barton B, Such E, *et al.* L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. An update of earlier findings and a comparison with those utilizing L-PAM plus 5-fluorouracil (5-FU). *Cancer* 1977 Jun;39(6 Suppl):2883-903.

13. Gera S, Musch E, Osterheld HK, Loos U. Relevance of the hydrolysis and protein binding of melphalan to the treatment of multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(2):76-80.
14. Ghussen F, Nagel K, Groth W, Muller JM, Stutzer H. A prospective randomised study of regional extremity perfusion in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1984; 200(6):764-768.
15. Gouyette A, Hartmann O, Pico JL. Pharmacokinetics of high-dose melphalan in children and adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16(2):184-189.
16. Greig NH, Sweeney DJ, Rapoport SI. Melphalan concentration dependent plasma protein binding in healthy humans and rats. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(2):179-185.
17. Hafstrom L, Hugander A, Jönsson PE, Westling H, Ehrsson H. Blood leakage and melphalan leakage from the perfusion circuit during regional hyperthermic perfusion for malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(6):867-872.
18. Hersh MR, Ludden TM, Kuhn JG, Knoght WA, III. Pharmacokinetics of high-dose melphalan. *Invest New Drugs* 1983; 1(4):331-334.
19. Hoogstraten B, Sheehe PR, Cuttner J, Cooper T, Kyle RA, Oberfield RA *et al.* Melphalan in multiple myeloma. *Blood* 1967; 30(1):74-83.
20. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Some aziridines, N-, S- & O- mustards and selenium. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man 1975;9:167-180.
21. Kohn DW. Molecular mechanisms of cross-linking by alkylating agents and platinum complexes. In: *Molecular Actions and Targets for Cancer Chemotherapeutic Agents* 1981:3-16.
22. Lawrence BV. Anaphylaxis due to oral melphalan. *Cancer Treat Rep* 1980 Apr; 64(4-5):731-2.
23. Lazarus HM, Herzig RH, Graham-Pole J, Wolff SN, Phillips GL, Strandjord S *et al.* Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for the treatment of refractory cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1(6):359-367.
24. Loos U, Musch E, Engel M, Hartlapp JH, Hügl E, Dengler HJ. The pharmacokinetics of melphalan during intermittent therapy of multiple myeloma. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(2):187-193.

25. Minor DR, Allen RE, Alberts D, Peng YM, Tardelli G, Hutchinson J. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. *Cancer* 1985; 55(11):2638-2644.
26. Osserman EF et Takatsuki K. Plasma cell myeloma: gamma globulin synthesis and structure. A review of biochemical and clinical data, with the description of a newly-recognized and related syndrome, "H-Gamma-2-Chain (Franklin's) Disease. *Medicine* (Baltimore) 1963; 42:357.
27. Osserman EF. Therapy of plasma cell myeloma with melphalan (1- phenylalanine mustard). *Proc Am Assoc Cancer Res*; 4:50 Apr 1963.
28. Reece PA, Hill HS, Green RM, Morris RG, Dale BM, Kotasek D *et al.* Renal clearance and protein binding of melphalan in patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22(4):348-352.
29. Sears ME, Haut A, Eckles N. Melphalan (NSC-8806) in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50(5):271-279.
30. Smith JP et Rutledge F. Chemotherapy in the treatment of cancer of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107(5):691-703.
31. Tattersall MHN, Jarman M, Newlands ES, Holyhead L, Milstead RA, Weinberg A. Pharmacokinetics of melphalan following oral or intravenous administration in patients with malignant disease. *Eur J Cancer* 1978; 14(5):507-513.
32. Waldenstrom J. Melphalan therapy in myelomatosis. *Br Med J* 1964; 1:859-865.
33. Woodhouse KW, Hamilton P, Lennard A, Rawlins MD. The pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma: An intravenous/oral study using a conventional dose regimen. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24(2):283-285.
34. Young RC, Canellos GP, Chabner BA, Schein PS, Hubbard SP, De Vita VT, Jr. Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma: a prospective randomized comparison of phenylalanine mustard and high dose cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1974; 2(4):489-497.
35. Young RC, Chabner BA, Hubbard SP, Fisher RI, Bender RA, Anderson T *et al.* Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *N Eng J Med* 1978; 299(23):1261-1266.
36. Zucchetti M, D'Incalci M, Willems Y, Cavalli F, Sessa C. Lack of effect of cisplatin on I.V. L-PAM plasma pharmacokinetics in ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22(1):87-89.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ALKERAN® Melphalan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'ALKERAN® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ALKERAN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ALKERAN® (melphalan) est indiqué pour :

- soulager les symptômes du myélome multiple (une forme de cancer qui atteint des cellules appelées plasmocytes, produits dans la moelle osseuse).
- soulager les symptômes du carcinome non résecable de l'ovaire (cancer qui prend naissance dans les cellules de l'ovaire).

Les effets de ce médicament :

ALKERAN® appartient à une classe de médicaments de chimiothérapie appelée « agents alkylants antinéoplasiques ». ALKERAN® empêche la croissance des cellules cancéreuses, qui finissent par mourir. Les cellules normales peuvent aussi être affectées, ce qui peut causer des effets secondaires.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ALKERAN® si :

- vous êtes allergique au melphalan ou au chlorambucil;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament ou à un composant du contenant;
- votre maladie n'a pas répondu au traitement par ALKERAN®;
- vous recevez présentement ou avez reçu dernièrement une radiothérapie ou une chimiothérapie;
- vous avez été traité dernièrement par des médicaments similaires à ALKERAN®;
- votre taux de neutrophiles ou de plaquettes est faible (les neutrophiles et les plaquettes sont des cellules sanguines).

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux d'ALKERAN® est le melphalan.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Comprimés ALKERAN® :

Les ingrédients non médicamenteux importants sont : silice colloïdale, crospovidone, hydroxypropyl-méthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 400 et dioxyde de titane.

La présentation :

ALKERAN® est disponible en comprimés de 2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Ne prenez ce médicament que selon les instructions d'un médecin qualifié.
- ALKERAN® peut abaisser les taux de cellules dans votre sang. Les taux de cellules sanguines doivent être mesurés régulièrement.
- ALKERAN® peut causer une réaction allergique.
- ALKERAN® peut causer des maux de ventre et peut endommager vos poumons.
- ALKERAN® peut représenter un danger pour le fœtus.
- ALKERAN® peut causer des cancers secondaires.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ALKERAN® si :

- vous avez déjà eu une hypersensibilité (une réaction allergique) à tout ingrédient d'ALKERAN®;
- vous êtes enceinte ou vous avez des chances de tomber enceinte;
- vous allaitez;
- vous avez reçu un vaccin vivant ou vous devez recevoir un vaccin vivant;
- vous recevez actuellement ou avez reçu dernièrement une radiothérapie ou une chimiothérapie;
- vous avez une maladie du rein.

Des rapports ont fait état de cancers causés par ALKERAN® chez des patients qui avaient été traités par ce médicament.

Si vous devez vous faire opérer, prévenez le médecin et/ou l'anesthésiste que vous prenez ALKERAN®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez afin qu'il puisse vous offrir le meilleur traitement possible. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance. Vous ne devez pas prendre de l'acide nalidixique ou de la cyclosporine en même temps qu'ALKERAN® ou peu de temps après avoir pris ALKERAN®.

La vaccination avec un vaccin vivant n'est pas recommandée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre votre médicament au bon moment. Vous devez suivre à la lettre les directives de votre médecin. L'étiquette vous indique le nombre de comprimés à prendre et à quelle fréquence. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, demandez à votre médecin ou au pharmacien.

Dose habituelle :

La posologie est très variable et votre médecin peut la changer de temps à autre. Si vous n'êtes pas certain de la dose à prendre ou si la posologie indiquée sur l'étiquette a changé sans raison apparente, communiquez avec votre médecin. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez prendre vos comprimés.

Avalez les comprimés tout rond avec un peu d'eau. Vous ne devez pas briser, écraser ni croquer les comprimés.

Pendant votre traitement par ALKERAN[®], votre médecin demandera de temps à autre une analyse de sang pour vérifier votre taux de cellules sanguines. Selon les résultats de l'analyse, votre dose pourrait changer.

Surdose :

Si vous prenez une trop forte dose d'ALKERAN[®] ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament par erreur, n'attendez pas; communiquez immédiatement avec votre médecin pour savoir quoi faire ou contacter l'urgence de l'hôpital le plus proche.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez une dose, prévenez votre médecin. **Ne doublez pas** la dose suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

ALKERAN[®] peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

La production de cellules par la moelle osseuse peut être réduite.

Chez les femmes, les menstruations peuvent cesser.

Chez les hommes, la production de sperme peut diminuer ou s'arrêter.

Certaines personnes peuvent être allergiques aux médicaments. Si vous avez l'un ou l'autre des symptômes suivants peu de temps après avoir pris ALKERAN[®], **cessez** de prendre les comprimés et prévenez immédiatement votre médecin :

- respiration sifflante, difficulté respiratoire, douleur à la poitrine ou serrement de poitrine se manifestant soudainement;
- enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue;
- boursoufflement de la peau ou urticaire n'importe où sur le corps

Pendant votre traitement par ALKERAN[®], prévenez votre médecin :

- si vous ne vous sentez pas bien, si vous perdez l'appétit, si vous avez la diarrhée ou si vous vomissez;
- si vous avez des ulcères dans la bouche, une éruption cutanée et/ou des démangeaisons;
- dès que vous montrez des signes de fièvre ou d'infection ou que vous remarquez des bleus ou des saignements inhabituels (des analyses de sang seront effectuées régulièrement car le médicament pourrait avoir des effets sur le sang);
- si vous remarquez des signes de jaunisse (jaunissement du blanc de l'oeil ou de la peau) car il pourrait s'agir d'une hépatite (inflammation/infection du foie). Si vous avez des analyses de sang pour vérifier comment fonctionne votre foie, le médicament pourrait affecter les résultats.
- si vous remarquez que vous avez de plus en plus tendance à être essoufflé.
- Il se peut que vous perdiez vos cheveux, surtout si vous recevez une forte dose d'ALKERAN[®].

Si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas et qui ne sont pas énumérés ici, parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet secondaire/symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Très fréquent	Tout signe de fièvre ou d'infection ou tout bleu ou saignement inhabituel	X	
Rare	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, une difficulté à respirer, une éruption cutanée, de l'urticaire, une fréquence cardiaque plus rapide		X
	Jaunisse (coloration jaunâtre du blanc de l'œil ou de la peau)	X	
	Essoufflement qui empire progressivement	X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ALKERAN® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés ALKERAN® au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36-46 °F). Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : (866) 234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : (866) 678-6789
 par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous, et seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou si vous avez des doutes quels qu'ils soient, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce feuillet plus tard. Alors, **ne le jetez pas** tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga (Ontario)
 L5N 6L4
 1-800 387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 17 décembre 2007

© 2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
 ® ALKERAN est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ALKERAN® pour injection Melphalan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'ALKERAN® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ALKERAN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ALKERAN® (melphalan) est indiqué pour :

- soulager les symptômes du myélome multiple (une forme de cancer qui atteint des cellules appelées plasmocytes, produits dans la moelle osseuse).
- soulager les symptômes du carcinome non résecable de l'ovaire (cancer qui prend naissance dans les cellules de l'ovaire).

Les effets de ce médicament :

ALKERAN® appartient à une classe de médicaments de chimiothérapie appelée « agents alkylants antinéoplasiques ». ALKERAN® empêche la croissance des cellules cancéreuses, qui finissent par mourir. Les cellules normales peuvent aussi être affectées, ce qui peut causer des effets secondaires.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ALKERAN® si :

- vous êtes allergique au melphalan ou au chlorambucil;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament ou à un composant du contenant;
- votre maladie n'a pas répondu au traitement par ALKERAN®;
- vous recevez présentement ou avez reçu dernièrement une radiothérapie ou une chimiothérapie;
- vous avez été traité dernièrement par des médicaments similaires à ALKERAN®;
- votre taux de neutrophiles ou de plaquettes est faible (les neutrophiles et les plaquettes sont des cellules sanguines).

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux d'ALKERAN® est le melphalan.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont : **ALKERAN® pour injection :**

Chaque flacon contient 10 mL d'une solution tampon composée des ingrédients non médicamenteux importants suivants : 0,20 g de citrate de sodium, 0,52 mL d'éthanol, 6,00 mL de propylène glycol et de l'eau pour injection.

La présentation :

ALKERAN® est disponible en injection de 50 mg/flacon.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Ne prenez ce médicament que selon les instructions d'un médecin qualifié.
- ALKERAN® peut abaisser les taux de cellules dans votre sang. Les taux de cellules sanguines doivent être mesurés régulièrement.
- ALKERAN® peut causer une réaction allergique.
- ALKERAN® peut causer des maux de ventre et peut endommager vos poumons.
- ALKERAN® peut représenter un danger pour le fœtus.
- ALKERAN® peut causer des cancers secondaires.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ALKERAN® si :

- vous avez déjà eu une hypersensibilité (une réaction allergique) à tout ingrédient d'ALKERAN®;
- vous êtes enceinte ou vous avez des chances de tomber enceinte;
- vous allaitez;
- vous avez reçu un vaccin vivant ou vous devez recevoir un vaccin vivant;
- vous recevez actuellement ou avez reçu dernièrement une radiothérapie ou une chimiothérapie;
- vous avez une maladie du rein.

Des rapports ont fait état de cancers causés par ALKERAN® chez des patients qui avaient été traités par ce médicament.

Si vous devez vous faire opérer, prévenez le médecin et/ou l'anesthésiste que vous prenez ALKERAN®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez afin qu'il puisse vous offrir le meilleur traitement possible. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance. Vous ne devez pas prendre de l'acide nalidixique ou de la cyclosporine en même temps qu'ALKERAN® ou peu de temps après avoir pris ALKERAN®.

La vaccination avec un vaccin vivant n'est pas recommandée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous recevrez ce médicament sous la surveillance d'un médecin. Il sera injecté dans votre sang.

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez des questions sur la façon dont le médicament vous sera administré ou sur la dose que vous recevrez.

Comme avec tout produit toxique, on doit faire preuve de prudence lors de la manipulation ou de la préparation de la solution d'ALKERAN®.

Dose habituelle :

La posologie est très variable et votre médecin peut la changer de temps à autre. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Pendant votre traitement par ALKERAN®, votre médecin demandera à l'occasion une analyse de sang pour vérifier votre taux de cellules sanguines et changer la dose au besoin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

ALKERAN® peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

La production de cellules par la moelle osseuse peut être réduite.

Chez les femmes, les menstruations peuvent cesser.

Chez les hommes, la production de sperme peut diminuer ou s'arrêter.

Certaines personnes peuvent être allergiques aux médicaments. Si vous avez l'un ou l'autre des symptômes suivants peu de temps après avoir pris ALKERAN®, **cessez** de prendre le médicament et prévenez immédiatement votre médecin :

- respiration sifflante, difficulté respiratoire, douleur à la poitrine ou serrement de poitrine se manifestant soudainement;
- enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue;
- boursoufflement de la peau ou urticaire n'importe où sur le corps

Pendant votre traitement par ALKERAN®, prévenez votre médecin :

- si vous ne vous sentez pas bien, si vous perdez l'appétit, si vous avez la diarrhée ou si vous vomissez;

- si vous avez des ulcères dans la bouche, une éruption cutanée et/ou des démangeaisons;
- dès que vous montrez des signes de fièvre ou d'infection ou que vous remarquez des bleus ou des saignements inhabituels (des analyses de sang seront effectuées régulièrement car le médicament pourrait avoir des effets sur le sang);
- si vous remarquez des signes de jaunisse (jaunissement du blanc de l'oeil ou de la peau) car il pourrait s'agir d'une hépatite (inflammation/infection du foie). Si vous avez des analyses de sang pour vérifier comment fonctionne votre foie, le médicament pourrait affecter les résultats.
- si vous remarquez que vous avez de plus en plus tendance à être essoufflé.
- Il se peut que vous perdiez vos cheveux, surtout si vous recevez une forte dose d'ALKERAN®.

Si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas et qui ne sont pas énumérés ici, parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet secondaire/symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Très fréquent	Tout signe de fièvre ou d'infection ou tout bleu ou saignement inhabituel	X	
Rare	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, une difficulté à respirer, une éruption cutanée, de l'urticaire, une fréquence cardiaque plus rapide Jaunisse (coloration jaunâtre du blanc de l'œil ou de la peau) Essoufflement qui empire progressivement	X X	X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ALKERAN® cause un effet inattendu, veuillez communiquer

avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière révision : 17 décembre 2007

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ALKERAN[®] pour injection à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C). Craint la lumière. Garder hors de la portée des enfants.

© 2007 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®] ALKERAN est une marque déposée de GlaxoSmithKline Inc.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : (866) 234-2345

par télécopieur (numéro sans frais) : (866) 678-6789

par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité

et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous, et seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou si vous avez des doutes quels qu'ils soient, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce feuillet plus tard. Alors, **ne le jetez pas** tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.

7333 Mississauga Road

Mississauga (Ontario)

L5N 6L4

1-800 387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.