

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALKERAN 2 mg, comprimés pelliculés

ALKERAN 50 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alkeran comprimés : 2 mg de melphalan.

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion : 50 mg de melphalan à dissoudre dans 10 ml de solvant.

Excipients à effet notoire:

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion contient 53.4 mg de sodium, 0,52 ml d'éthanol et 6,0 ml de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Alkeran comprimés :

comprimés pelliculés (non sécables).

Comprimés ronds, biconvexes, pelliculés, blancs à blanc cassé, gravés «GXE3» sur un côté et «A» de l'autre.

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :

Perfusion par voie intraveineuse – perfusion régionale par voie intraartérielle.

Poudre: Une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.

Solvant: Une solution transparente et incolore (10 ml)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alkeran comprimés est indiqué uniquement pour une utilisation chez l'adulte.

Alkeran injectable est indiqué chez les adultes, les jeunes enfants (1 mois à 2 ans) et les enfants (2 à 12 ans).

Alkeran comprimés :

Est indiqué pour le traitement du myélome multiple et de l'adéno-carcinome avancé de l'ovaire.

- Alkeran seul ou en association avec d'autres cytostatiques a un effet thérapeutique manifeste chez des patients atteints d'un carcinome avancé du sein.

Alkeran injectable :

Administré en perfusion artérielle régionale, Alkeran est indiqué pour le traitement de tumeurs malignes locales et de sarcomes locaux des tissus mous des extrémités.

- Alkeran injectable administré en intraveineux à la posologie conventionnelle peut être utilisé dans le myélome multiple.
- Alkeran injectable, seul ou en association avec d'autres cytostatiques, a la même efficacité que la forme orale pour le traitement du myélome multiple.
- Carcinome de l'ovaire : Alkeran injectable, seul ou en association, donne une réponse objective chez environ 50 % des patientes atteintes d'un adénocarcinome avancé de l'ovaire.

Alkeran injectable I.V. à dose élevée :

Peut être utilisé dans le traitement :

- du myélome multiple : des rémissions complètes ont été obtenues chez 50 % des patients ayant reçu des doses élevées d'Alkeran injectable avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques, soit comme traitement de première ligne, soit comme traitement de consolidation d'une chimiothérapie conventionnelle ;
- du neuroblastome avancé chez les enfants : des doses élevées d'Alkeran injectable avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été employées seules ou associées avec une radiothérapie et/ou d'autres cytostatiques comme traitement de consolidation d'une chimiothérapie conventionnelle.

4.2 Posologie et mode d'administration

En association avec le lénalidomide et la prednisone, ou en association avec la thalidomide et la prednisone, ou en association avec la dexaméthasone, le melphalan est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse. Un traitement visant à prévenir les thromboembolies veineuses pendant au moins les 5 premiers mois de traitement, en particulier si le patient présente des facteurs de risque thrombotique supplémentaires est indiqué. Déterminez les mesures à mettre en place après une évaluation minutieuse des facteurs de risques sous-jacents.

Si le patient présente un événement thromboembolique quel qu'il soit, le traitement devra être interrompu et un traitement anticoagulant de référence devra être instauré. Le traitement par melphalan en association avec du lénalidomide et de la prednisone ou de la thalidomide et de la prednisone ou de la dexaméthasone une fois les événements thromboemboliques pris en charge, peut reprendre. Le traitement anticoagulant doit être continué pendant toute la durée du traitement par melphalan.

Alkeran comprimés doit être pris sans aliment parce que la consommation d'aliments peut réduire la biodisponibilité du melphalan.

Posologie

Adultes

Alkeran est un cytostatique appartenant au groupe des substances alkylantes et ne sera employé que par des médecins expérimentés dans le traitement d'affections malignes. Etant donné qu'Alkeran déprime la moelle osseuse, les paramètres hématologiques doivent fréquemment être contrôlés durant le traitement tandis que la dose sera réduite ou le traitement retardé si besoin est (voir rubrique 4.4). Etant donné que la résorption gastro-intestinale d'Alkeran est variable, il faut pour obtenir des taux plasmatiques thérapeutiques augmenter la dose avec prudence jusqu'à l'obtention d'une dépression de la moelle osseuse.

Myélome multiple

Un schéma classique de traitement consiste en une dose journalière d'Alkeran de 0,15 mg/kg de poids corporel répartie sur 4 prises pendant 4 jours. A répéter toutes les 6 semaines. L'association

Alkeran-prednisone est plus efficace qu'Alkeran seul. L'association est en général administrée par intermittence.

De nombreux schémas de traitement ont été proposés et employés. Veuillez consulter la littérature scientifique pour plus de détails.

La prolongation du traitement pendant plus d'un an chez les patients qui réagissent au traitement ne semble pas améliorer les résultats.

Alkeran injectable est administré par intermittence, seul ou en association avec d'autres cytostatiques, à des doses variant de 8 à 30 mg/m² de surface corporelle, à intervalle de 2 à 6 semaines (consulter la littérature pour plus de détails). Lorsque Alkeran est employé seul, le schéma classique de traitement est le suivant : 0,4 mg/kg p.c. (16 mg/m²), répété à intervalles réguliers (p.ex. toutes les 4 semaines) à condition que les paramètres hématologiques se soient rétablis pendant cette période.

Des schémas de doses élevées comprennent en général des doses intraveineuses uniques de 100 à 240 mg/m² s.c. (environ 2,5 à 6 mg/kg p.c.). Une greffe autologue de moelle osseuse est nécessaire après l'administration de doses excédant les 140 mg/m². En cas d'insuffisance rénale, la dose sera diminuée de 50 %. Etant donné que des doses élevées d'Alkeran I.V. entraînent une myélosuppression sévère, le traitement sera réservé à des centres spécialisés sous la surveillance de médecins expérimentés (voir rubrique 4.4).

Adénocarcinome de l'ovaire

Le schéma classique de traitement est le suivant: Alkeran comprimés 0,2 mg/kg p.c. par jour pendant 5 jours. Ce traitement est répété toutes les 4 à 8 semaines, ou moins lorsque la moelle osseuse s'est rétablie. Lorsque Alkeran est administré en I.V. et en monothérapie, la dose administrée est en général de 1 mg/kg p.c. ($\pm$ 40 mg/m²), répétée toutes les 4 semaines. En association avec d'autres cytostatiques on utilise des doses variant entre 0,3 mg et 0,4 mg/kg p.c. (12 à 16 mg/m²) répétées toutes les 4 à 6 semaines.

Carcinome mammaire avancé

Une dose d'Alkeran comprimés de 0,15 mg/kg p.c. ou de 6 mg/m² de surface corporelle par jour pendant 5 jours, toutes les 6 semaines. En cas de myélotoxicité, la dose sera réduite.

Mélanome malin

Alkeran injectable : une perfusion hyperthermique régionale avec Alkeran est employée en tant qu'adjuvant lors du traitement chirurgical d'un mélanome malin au stade précoce et en tant que traitement palliatif de mélanomes avancés mais localisés (consulter la littérature scientifique pour plus de détails).

Sarcome des tissus mous

Alkeran injectable : une perfusion hyperthermique régionale avec Alkeran est en général employée en combinaison avec la chirurgie dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Alkeran a également été employé en association avec l'actinomycine D (consulter la littérature scientifique pour plus de détails).

Population pédiatrique

Alkeran avec une posologie classique est très rarement indiqué pour les enfants et il n'est pas possible de donner des directives concernant les doses à utiliser. Des doses élevées d'Alkeran injectable, suivies d'une greffe de la moelle osseuse, ont été administrées à des enfants. Les

directives de la posologie pour adultes, exprimée en mg/m² de surface corporelle peuvent être suivies.

Neuroblastome avancé

Des doses de 100 à 240 mg/m² (parfois réparties sur 3 jours), suivies d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été employées, seules ou en association avec une radiothérapie et/ou avec d'autres cytostatiques.

Personnes âgées

Bien que des doses normales d'Alkeran soient fréquemment administrées à des patients âgés, on ne dispose pas de données spécifiques concernant l'administration du produit à ce groupe de patients. L'expérience de l'emploi d'Alkeran chez des personnes âgées est limitée. Avant d'utiliser des doses élevées d'Alkeran injectable chez des patients âgés, on s'assurera que l'état de performance est adéquat et que les fonctions organiques sont suffisantes, en particulier la fonction rénale.

Les études de la pharmacocinétique du melphalan intraveineux n'ont pas montré de corrélation entre l'âge et l'élimination du melphalan ou la demi-vie d'élimination terminale du melphalan. Les données limitées disponibles ne soutiennent pas des recommandations d'ajustement de la dose spécifique au patient âgé recevant du melphalan intraveineux et semblent indiquer que la pratique actuelle d'ajustement de la dose en fonction de l'état général du patient âgé et du degré de dépression médullaire atteint au cours du traitement doit être poursuivie.

Insuffisance rénale

La clairance d'Alkeran bien que variable peut être diminuée en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Lorsque Alkeran injectable est utilisé à des doses conventionnelles (8 à 40 mg/m² de surface corporelle), il est recommandé de diminuer la dose initiale de 50 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère et d'adapter les doses suivantes en fonction du degré de suppression hématologique.

En cas d'administration intraveineuse de doses élevées d'Alkeran (100 à 240 mg/m² de surface corporelle), la réduction des doses dépendra du degré de l'insuffisance rénale (qu'il y ait greffe de cellules souches hématopoïétiques ou pas) et des besoins thérapeutiques.

Pour les traitements à fortes doses d'Alkeran sans greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), une diminution de la dose de 50 % est habituelle. L'utilisation de hautes doses d'Alkeran sans greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale plus sévère.

L'utilisation de fortes doses d'Alkeran injectable en association avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été pratiquée avec succès même chez des patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale à un stade terminal. Consulter la littérature pour plus de détails.

Si Alkeran est administré avec des médicaments contenant du cisplatine, un ajustement posologique est requis afin de réduire la toxicité du melphalan. Si des précautions concernant un ajustement posologique sont énoncées, les conséquences cliniques doivent être soulignées (voir 4.5).

En ce qui concerne Alkeran comprimés, les données pharmacocinétiques disponibles ne recommandent pas de réduction de la dose. Toutefois, par précaution, on diminuera la dose initiale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'Alkeran n'est nécessaire chez des patients avec insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Alkeran comprimés

Administration par voie orale chez les adultes : l'absorption de Melphalan après l'administration orale est variable. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter avec précaution la posologie jusqu'à l'observation d'une myélosuppression, afin de garantir que les niveaux potentiellement thérapeutiques ont été atteints.

Alkeran injectable

Injection / perfusion.

Consulter la rubrique 6.6 pour les instructions de reconstitution du médicament avant son administration.

La solution reconstituée doit être incolore, claire et pratiquement exempte de particules visibles. limpide (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ALKERAN EST UN AGENT CYTOSTATIQUE ACTIF QUI DOIT ÊTRE UTILISÉ SOUS SURVEILLANCE DE MÉDECINS EXPÉRIMENTÉES DANS L'ADMINISTRATION DE TELS PRODUITS.

L'immunisation par un vaccin organique vivant peut être associée à un risque d'infection chez les hôtes immunodéprimés. C'est pourquoi l'immunisation par vaccins organiques vivants n'est pas recommandée.

Alkeran injectable

L'injection de la solution de melphalan peut endommager les tissus localement en cas d'extravasation ; par conséquent, elle ne doit pas être injectée directement dans une veine. Il est recommandé d'administrer la solution de melphalan en l'injectant lentement dans une perfusion à débit rapide par un port d'injection désinfecté ou par voie veineuse centrale.

Compte tenu des risques existants et du niveau de soins d'assistance requis, l'injection de doses élevées de melphalan doit être limitée aux établissements spécialisés disposant des installations appropriées et ne doit être effectuée que par des médecins expérimentés.

On prendra soin de vérifier l'état de performance et le fonctionnement adéquats des organes avant d'utiliser des doses élevées de melphalan en injection.

L'administration prophylactique de produits anti-infectieux et de produits sanguins à des patients recevant des doses élevées d'Alkeran injectable sera envisagée le cas échéant.

Alkeran ne doit pas être utilisé chez des patients dont la maladie a montré une résistance antérieure à ce médicament.

Événements thromboemboliques

En association avec le lénalidomide et la prednisone, ou en association avec la thalidomide et la prednisone, ou en association avec la dexaméthasone, le melphalan est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse. Un traitement visant à prévenir les thromboembolies veineuses est indiqué, en particulier si le patient présente des facteurs de risque thrombotique supplémentaires (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Surveillance

Comme Alkeran est un agent myélosuppresseur puissant, il est donc essentiel d'effectuer des numérations sanguines régulières pour écarter tout risque de myélosuppression excessive et d'aplasie médullaire irréversible. La numération sanguine complète doit être surveillée lors de traitement périodique différentiel, notamment au début du traitement et au moins avant chaque administration. Surveiller les conséquences (suppression médullaire, notamment infections graves, saignement et anémie symptomatique).

Les numérations sanguines pouvant continuer à chuter après l'arrêt du traitement, celui-ci doit être interrompu temporairement aux premiers signes d'une chute anormalement élevée des leucocytes ou des plaquettes.

Alkeran sera administré avec précaution à des patients ayant été récemment traités par radiothérapie ou chimiothérapie, en raison du risque d'une toxicité augmentée pour la moelle osseuse.

Insuffisance rénale

La clairance rénale peut être diminuée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et d'une myélosuppression secondaire à l'insuffisance rénale. Une réduction des doses peut être nécessaire (voir 4.2 Posologie et mode d'administration). Ces patients devront être étroitement surveillés.

L'utilisation de fortes doses de melphalan peut provoquer des lésions rénales aiguës, en particulier chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sous-jacente et des facteurs de risque potentiels d'altération de la fonction rénale (p. ex., utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques, amyloïdose, etc.).

Mutagénicité

Des anomalies chromosomiques ont été observées chez des patients ayant reçu du melphalan.

Carcinogénicité (Cancer secondaire)

- Des rapports indiquent que le Melphalan, ainsi que d'autres substances alkylantes, provoque une leucémie.
- Des cas de leucémie aiguë ont été signalés après un traitement avec melphalan pour des maladies telles que l'amyloïdose, le mélanome malin, le myélome multiple, la macroglobulinémie, le syndrome d'agglutination à froid et le carcinome de l'ovaire.
- Une étude comparative entre des patientes atteintes d'un carcinome de l'ovaire, qui ont reçu des substances alkylantes et des patientes qui n'ont pas reçu ces substances a démontré que l'emploi de substances alkylantes, dont le melphalan, augmente significativement l'incidence de leucémie aiguë.

- *Avant le début du traitement, le risque leucémogène (LAM et SMD) doit être évalué par rapport au bénéfice thérapeutique potentiel, en particulier si l'utilisation du melphalan en association avec de la thalidomide ou du lénalidomide et de la prednisone est envisagée, dans la mesure ces associations se sont avérées augmenter le risque leucémogène. Par conséquent, les médecins doivent examiner le patient à tout moment avant, pendant et après le traitement à l'aide des mesures habituelles, afin de garantir la détection précoce du cancer et instaurer le traitement si nécessaire.*

Tumeurs solides

L'utilisation d'agents alkylants a été associée au développement de seconde tumeur primitive (STP). En particulier, les schémas à base de lénalidomide administrés après ou en association avec le melphalan et, dans une moindre mesure, les schémas à base de thalidomide administrés après ou en association avec le melphalan, ont été associés à un risque accru de STP solide chez les patients présentant un diagnostic récent de myélome multiple.

Les caractéristiques du patient (par ex. l'âge, son ethnie), l'indication primaire et les facteurs de risque environnementaux (par ex. tabagisme) doivent être évalués avant l'administration de melphalan.

Contraception

En raison du risque accru de thromboembolie veineuse chez les patients traités par melphalan associé soit au lénalidomide et à la prednisone, soit à la thalidomide et à la prednisone, soit à la dexaméthasone, les pilules contraceptives orales combinées ne pas recommandées. Si une patiente est sous contraceptifs oraux combinés, il est recommandé qu'elle change pour une autre méthode contraceptive efficace et fiable. *Le risque de thromboembolie veineuse persiste pendant 4 à 6 semaines après l'arrêt de la contraception orale combinée.*

Il est recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception pendant toute la durée du traitement et pendant une période de six mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et fiables pendant toute la durée du traitement et pendant une période de trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Étant donné la possibilité d'infertilité irréversible liée au traitement par le melphalan, les hommes doivent consulter un médecin au sujet de la préservation de leur sperme avant le traitement (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire d'Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :

Ce médicament contient 2 mmol (46 mg) de sodium par flacon ce qui équivaut à 2,3% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 0,0416 mg d'alcool (éthanol) par ml. La quantité en 10 ml de ce médicament équivaut à moins de 11 ml de bière ou 5 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient du propylène glycol. Ce médicament contient 608,4 mg de propylène glycol par ml. L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ciclosporine

- Une détérioration de la fonction rénale a été décrite chez des patients conditionnés avec des doses élevées d'Alkeran injectable ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et recevant par la suite de la ciclosporine en prévention d'une réaction du greffon contre l'hôte.

Vaccinations par un vaccin organique

- Les vaccinations par un vaccin organique vivant ne sont pas recommandées chez les personnes immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Substances contenant du cisplatine platine

- La néphrotoxicité des dérivés du platine peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de Alkeran, ce qui augmente la toxicité d'Alkeran.

Aliments

- La prise d'aliments peut réduire la biodisponibilité du melphalan. Les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre les comprimés de melphalan sur un estomac vide.

Population pédiatrique

Acide nalidixique

- L'administration du melphalan à des doses élevées par voie intraveineuse et d'acide nalidixique aux patients pédiatriques peut provoquer des entérocolites hémorragiques fatales.

Busulfan

- Au sein de la population pédiatrique, pour le schéma busulfan/melphalan, on a signalé que l'administration de melphalan moins de 24 heures après la dernière administration orale de busulfan peut influencer l'apparition de toxicités.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études de reproduction réalisées chez l'animal indiquent que le melphalan est toxique pour l'embryon et tératogène à des doses correspondant aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). Le potentiel tératogène d'Alkeran n'a pas été étudié. En raison de ces propriétés mutagènes et de sa similitude structurelle avec des produits tératogènes connus, le melphalan est susceptible de provoquer des malformations congénitales dans la descendance de patients traités par Alkeran.

Comme lors de toute chimiothérapie, des précautions contraceptives adéquates seront prises lorsqu'un des deux partenaires est traité avec Alkeran.

L'usage d'Alkeran pendant la grossesse doit être évité autant que possible, surtout pendant le premier trimestre. Il est évident qu'il faut toujours peser le risque potentiel pour le fœtus par rapport à l'avantage éventuel pour la mère.

Allaitement

On ne sait pas si le melphalan est excrété dans le lait maternel. Il faut déconseiller aux mères recevant Alkeran d'allaiter leur bébé.

Fertilité

Chez la souris, le melphalan altère la fertilité, tant chez les mâles que chez les femelles, à des doses correspondant aux doses cliniques (voir rubrique 5.3).

Chez des patientes en pré-ménopause, Alkeran provoque une suppression de la fonction ovarienne provoquant une aménorrhée chez un nombre significatif de patientes.

Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet délétère sur la spermatogénèse. Pour cette raison, il est possible qu'Alkeran puisse engendrer une stérilité temporaire ou permanente chez les patients masculins.

Il est conseillé aux hommes qui reçoivent un traitement de melphalan d'avoir une consultation médicale concernant la conservation du sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité irréversible dû au traitement par Alkeran (voir rubrique 4.4).

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et fiables pendant toute la durée du traitement et pendant une période de six mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et fiables pendant toute la durée du traitement et pendant une période de trois mois après l'arrêt du traitement.

La décision finale concernant la période supplémentaire de contraception doit être prise par le médecin et/ou le patient (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Il n'existe pas de documentation clinique moderne pouvant servir de base pour établir la fréquence des effets indésirables de ce produit. Les effets indésirables peuvent varier en incidence en fonction de l'indication et de la dose administrée, ainsi qu'en cas d'administration en combinaison avec d'autres traitements. Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont les suivants : dépression de la moelle osseuse entraînant leucopénie, thrombocytopénie et anémie, affections gastro-intestinales, alopecie (à des doses élevées), atrophie musculaire, fibrose musculaire, myalgie, augmentation du taux de CPK dans le sang, une sensation subjective et transitoire de chaleur et/ou de fourmillements (uniquement avec Alkeran pour perfusion).

Les fréquences sont définies de manière suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), y compris les cas isolés, fréquence indéterminée (que l'on ne peut estimer à partir des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Leucémie myéloïde aiguë secondaire et syndrome myélodysplasique (<i>voir rubrique 4.4</i>)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Dépression de la moelle osseuse entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie et une anémie
	Rare	Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques ¹ (<i>voir «Affections de la peau et du tissu sous-cutané»</i>)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Des cas de pneumonie interstitielle et de fibrose pulmonaire ont été rapportés ; des rapports de fibrose pulmonaire fatale ont été reçus.
Affections gastro-intestinales ²	Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées; stomatite après des doses élevées
	Rare	Stomatite après des doses conventionnelles
	Fréquence indéterminée	Ulcération buccale
Affections hépatobiliaires	Rare	Des troubles hépatiques allant de tests anormaux de la fonction hépatique à des manifestations cliniques telles que l'hépatite et la jaunisse ; des troubles veino-occlusifs ont été rapportés après traitement à doses élevées ³
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie à des doses élevées
	Fréquent	Alopécie à des doses conventionnelles.
	Rare	des éruptions maculopapuleuses et du prurit (<i>voir « Affections du système immunitaire »</i>)
Affections musculo-squelettiques et systémiques ⁴	Très fréquent	Atrophie musculaire, fibrose musculaire, myalgie, augmentation du taux de CPK dans le sang.
	Fréquent	Syndrome du compartiment
	Fréquence indéterminée	nécrose musculaire, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Chez les patients avec myélome atteints d'insuffisance rénale, une augmentation temporaire du taux d'urée dans le sang a été observée au début du traitement avec Alkeran.
	Fréquence indéterminée	Atteinte rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein ⁵	Fréquence indéterminée	Azoospermie, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Une sensation subjective et transitoire de chaleur et/ou de fourmillements ³
Affections vasculaire	Fréquence indéterminée	Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ⁶

1. Peu fréquemment, des réactions allergiques tels que urticaire, œdème, éruption cutanée et choc anaphylactique ont été signalées après une première administration initiale ou après une administration ultérieure, en particulier après une administration intraveineuse. Dans de rares cas, ces réactions ont été associées à un arrêt cardiaque.
2. Alkeran comprimés : Des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées et des vomissements se manifestent chez environ 30 % des patients traités par l'Alkeran.
Alkeran injectable : L'incidence de diarrhée, de vomissements et de stomatite indique la limite des doses chez les patients recevant des doses élevées d'Alkeran I.V. en combinaison avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Un prétraitement par du cyclophosphamide diminuerait la sévérité des troubles gastro-intestinaux induits par le melphalan à doses élevées (consulter la littérature). existante).
3. Uniquement avec Alkeran pour perfusion
4. Uniquement avec Alkeran pour perfusion après l'administration d'une perfusion régionale dans le membre.
- 3./5. Une infertilité réversible et une infertilité irréversible ont été rapportées avec Alkeran, pouvant être liées à la posologie et à la durée du traitement. La dose totale sous laquelle il n'y a aucun risque pour la fertilité n'a pas été établie. La prédiction du degré de trouble de la fonction testiculaire ou ovarienne est compliquée par l'utilisation habituelle d'un traitement combiné.
6. Symptômes/Signes pouvant être associés à un événement thromboembolique, en particulier si Alkeran est pris en association avec de la lénalidomide et de la prednisone ou de la thalidomide et de la prednisone ou de la dexaméthasone.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Alkeran comprimés :

Les troubles gastro-intestinaux, incluant nausées, vomissements et diarrhée, sont les signes les plus probables d'un surdosage aigu par voie orale.

Alkeran injectable :

Les effets immédiats d'un surdosage aigu par voie intraveineuse sont des nausées et vomissements. Une détérioration des muqueuses gastro-intestinales et une diarrhée avec parfois des hémorragies ont été signalées après un surdosage.

L'effet le plus important après l'administration d'Alkeran comprimés ou d'Alkeran injectable est une dépression de la moelle osseuse provoquant une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie. Une insuffisance médullaire irréversible a été observée.

Traitement

Si nécessaire, il convient de prendre des mesures générales de soutien, avec des transfusions de sang et de thrombocytes.

Une hospitalisation, une prophylaxie par des agents anti-infectieux et l'emploi de facteurs de croissance hématopoïétique doivent être envisagés. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémogramme sera suivi de près pendant au moins 4 semaines après le surdosage jusqu'à ce que des signes de récupération commencent à se manifester.

Le melphalan ne semble pas être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasique et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, agent alkylant, analogue moutarde à l'azote, code ATC : L01A A03.

Mécanisme d'action

Le melphalan est un agent alkylant bifonctionnel.

La formation d'intermédiaires d'ions carbonium de chacun des deux groupes bis-2-chloroéthyl permet l'alkylation par une liaison covalente avec le groupe azote N7 de la guanine dans l'ADN avec formation de pont entre les 2 chaînes d'ADN ce qui entraîne l'arrêt de la réplication cellulaire.

Effets pharmacodynamiques

Trois principaux mécanismes de chimiorésistance peuvent survenir en réponse au traitement par des agents alkylants, notamment melphalan : réduction de l'accès du médicament aux cellules tumorales, inactivation du médicament et stimulation des mécanismes de réparation de l'ADN.

Efficacité et sécurité cliniques

Melphalan, seul ou en association, a été considéré comme le standard de soins pour les patients avec myélome multiple non éligibles pour une greffe de cellules souches autologues.

Dans le passé, melphalan a été utilisé pour le traitement du carcinome ovarien avancé et du carcinome mammaire, en monothérapie ou en traitement combiné. Au cours du temps, de nouveaux traitements sont apparus et ont été préférés pour cette population de patients. Melphalan continue cependant à être utilisé dans certaines situations cliniques et dans certaines régions. Dans la plage posologique clinique standard étudiée, melphalan présente un profil de toxicité aiguë cliniquement acceptable, principalement caractérisé par une myélosuppression et ses complications (comme les infections), une mucosite et des réactions gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhée). Une exposition de longue durée induit une leucémie liée au médicament. Pour la détermination du rapport bénéfice/risque adéquat, il convient de considérer le pronostic à long terme du patient, ainsi

que la disponibilité de nouveaux traitements efficaces pour le traitement du cancer ovarien récurrent.

Dans le cadre du carcinome mammaire, la principale toxicité associée à melphalan est l'insuffisance médullaire, pouvant entraîner une leucopénie et une thrombocytopénie. Il est important de surveiller les paramètres hématologiques des patients pendant le traitement. Melphalan est également connu pour être potentiellement leucémogène.

Melphalan est inclus dans des groupes de traitement dans le cadre d'études randomisées mondiales et régionales de phase II ou III du groupe coopératif d'oncologie sur des enfants et des adultes avec neuroblastome à haut risque. Le traitement par melphalan à dosé élevée, en association avec une irradiation totale du corps et une greffe de cellules souches autologues, est associé à une morbidité et mortalité importantes. Une myélosuppression liée au traitement survient chez tous les patients et la durée de la neutropénie de grade 4 peut être prolongée. L'incidence des cas de septicémie, susceptible d'entraîner un décès lié au traitement, et de saignement est élevée. La toxicité gastro-intestinale est importante, la plupart des patients présentant une mucosite sévère liée au traitement. Une VOD a été signalée par des investigateurs avec cette procédure. Les centres de cancérologie pédiatrique qui administrent ce traitement peuvent gérer ces toxicités.

Melphalan est actuellement inclus dans des groupes de traitement dans le cadre d'études randomisées mondiales et régionales de phase II ou III du groupe coopératif d'oncologie utilisant une perfusion de membre isolé dans des groupes de traitement avec mélanome malin localisé ou sarcome de tissu mou dans les extrémités.

Une étude prospective randomisée avec des doses élevées d'Alkeran injectable comparée à l'arrêt de tout traitement a démontré une augmentation significative de la période de survie sans maladie.

Population pédiatrique

Voir rubriques 4.2 et 4.4.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Alkeran comprimés :

L'absorption du melphalan oral est très variable en termes de délai d'apparition du produit dans le plasma et de pic de concentration plasmatique.

Dans les études de biodisponibilité du melphalan, la biodisponibilité absolue moyenne se situait entre 56 et 85%.

La voie intraveineuse peut être utilisée pour éviter les variations d'absorption associées au traitement myéloablatif.

Lors d'une étude réalisée chez 18 patients à qui du melphalan 0,2 à 0,25 mg/kg de poids corporel était administré par voie orale, une concentration plasmatique maximale (allant de 87 à 350ng/ml) était atteinte en 0,5 à 2,0 heures.

L'administration par voie orale d'Alkeran directement après le repas prolonge la durée d'obtention du pic de concentration plasmatique et diminue la surface sous la courbe de concentration plasmatique - temps entre 39 et 54%.

Distribution

Le melphalan est modérément lié aux protéines plasmatiques. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 69% à 78%. On a démontré que la fixation aux protéines est linéaire dans la

fourchette des concentrations plasmatiques habituellement atteintes lors d'un traitement à doses standard mais qu'elle peut dépendre des concentrations plasmatiques en cas de traitement à doses élevées. L'albumine sérique est la principale protéine fixée, représentant environ 55 à 60% de la fixation. 20% est lié à l' α 1- glycoprotéine acide. En outre, des études sur la fixation du melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible dû à la réaction d'alkylation avec des protéines plasmatiques.

Après perfusion pendant 2 min. à la dose de 5 à 23 mg/m² (approximativement 0,1 à 0,6 mg/kg) chez 10 patients atteints d'un carcinome de l'ovaire et de myélome multiple, le volume de distribution moyen en steady-state et le volume compartimental central étaient, dans cette étude, de $29,1 \pm 13,6$ litres et de $12,2 \pm 6,5$ litres respectivement.

Chez 28 patients atteints de différentes affections malignes et recevant des doses de 70 à 200 mg/m² en perfusion pendant 2 à 20 minutes, les volumes moyens de distribution en steady-state et le volume compartimental central étaient respectivement de $40,2 \pm 18,3$ litres et de $18,2 \pm 11,7$ litres.

À la suite de la perfusion hyperthermique (39 °C) du membre inférieur avec le melphalan à raison de 1,75 mg/kg de masse corporelle chez 11 patients atteints d'un mélanome malin avancé, le volume moyen de distribution en steady-state et le volume compartimental central étaient respectivement $2,87 \pm 0,8$ litres et $1,01 \pm 0,28$ litres.

Le melphalan franchit de façon limitée la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs investigateurs n'ont pas trouvé de quantité mesurable du médicament dans des prélèvements de liquide cérébro-rachidien. Une seule étude à doses élevées chez l'enfant a identifié de faibles concentrations (~10% des concentrations plasmatiques).

Biotransformation

Les données *in vivo* et *in vitro* suggèrent que la demi-vie du médicament chez l'homme est due principalement à une dégradation spontanée et non pas à un métabolisme par voie enzymatique. Le monohydroxymelphalan et le dihydroxymelphalan, les métabolites, sont inactifs.

Élimination

Alkeran comprimés :

Chez 13 patients ayant reçu le melphalan par voie orale à raison de 0,6 mg/kg de masse corporelle, la demi-vie d'élimination terminale moyenne dans le plasma était 90 57 min avec 11 % du médicament retrouvé dans les urines sur 24 h.

Chez 18 patients ayant reçu le melphalan par voie orale à raison de 0,2 à 0,25 mg/kg de masse corporelle, la demi-vie d'élimination moyenne était de 1,12 0,15 h.

Alkeran pour perfusion :

Chez 8 patients après une injection directe de 0,5 à 0,6 mg/kg, les demi-vies composites initiale et terminale étaient respectivement $7,7 \pm 3,3$ minutes et $108 \pm 20,8$ minutes. Après injection, du monohydroxymelphalan et du dihydroxymelphalan ont été détectés dans le plasma avec des pics plasmatiques atteints après environ 60 minutes et 105 minutes, respectivement. Une durée de demi-vie de 126 ± 6 minutes a été observée après incubation *in vitro* à 37°C du sérum avec melphalan. Ceci suggère que le facteur principal dans la demi-vie du produit chez l'homme serait une dégradation spontanée plutôt qu'un métabolisme par voie enzymatique.

Après perfusion pendant 2 min. à la dose de 5 à 23 mg/m² (approximativement 0,1 à 0,6 mg/kg) chez 10 patients atteints d'un cancer de l'ovaire ou de myélome multiple, les durées de demi-vie

initiales et terminales étaient respectivement de 8,1 6,6 min et 76,9 40,7 min. La clairance moyenne était de 342,7 96,8 ml/min.

Chez 15 enfants et 11 adultes avec une diurèse augmentée, ayant reçu par voie intraveineuse des doses élevées de melphalan (140 mg/m² de surface cutanée), les durées de demi-vie initiale et terminale moyennes étaient respectivement de 6,5 ± 3,6 min et 41,4 ± 16,5 min. Chez 28 patients atteints de différentes affections malignes et recevant des doses de 70 à 200 mg/m² en perfusion pendant 2 à 20 minutes, les durées de demi-vie initiales et terminales moyennes étaient respectivement de 8,8 ± 6,6 min et 73,1 ± 45,9 min, La clairance moyenne était de 564,6 ± 159,1 ml/min.

À la suite de la perfusion hyperthermique (39°C) du membre inférieur avec le melphalan à raison de 1,75 mg/kg de masse corporelle chez 11 patients atteints d'un mélanome malin avancé, les durées de demi-vie initiale et terminale étaient respectivement de 3,6 1,5 min et 46,5 17,2 min. La clairance moyenne était de 55,0 9,4 ml/min.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'élimination du melphalan peut être réduite en cas d'insuffisance rénale (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Sujet âgé

Aucune corrélation entre l'âge et la clairance du melphalan ou la demi-vie d'élimination terminale du melphalan n'a été mise en évidence (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Le melphalan est mutagène chez les animaux.

Génotoxicité : Le melphalan est génotoxique en milieu in vitro et in vivo.

Carcinogénicité : Le melphalan est cancérigène chez l'animal à des doses considérées comme correspondant aux doses thérapeutiques.

Toxicité sur la reproduction : Chez la souris, le melphalan altère la fertilité, tant chez les mâles que chez les femelles, à des doses correspondant aux doses cliniques. Chez les mâles, des anomalies chromosomiques sont observées dans les cellules germinales et chez les femelles, on constate une réduction significative de la fertilité. Des études de reproduction réalisées chez l'animal indiquent que le melphalan est toxique pour l'embryon et tératogène à des doses correspondant aux doses thérapeutiques. Des anomalies ont été observées dans les organes suivants des jeunes exposés : cerveau (développement insuffisant, déformation, méningocèle et encéphalocèle), yeux (anophtalmie et microophtalmie), os (réduction des mandibules et de la queue), ainsi qu'une hépatocèle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alkeran comprimés :

Noyau :

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Opadry® White YS-1-18097-A : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :

Poudre :

Acide chlorhydrique
Povidone K12

Solvant :

Citrate de sodium
Propylèneglycol
Ethanol 96 %
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :

Alkeran est instable dans des liquides de perfusion. Alkeran peut uniquement être mélangé avec des solutions salines physiologiques (0,9 % NaCl). Alkeran ne peut pas être mélangé avec des solutions de perfusion contenant du glucose.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Alkeran comprimés :

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

Alkeran comprimés : 3 ans.

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion : 3 ans.

Une fois reconstitué, le produit doit être utilisé immédiatement. Toute portion non utilisée doit être jetée. La solution reconstituée ne doit pas être réfrigérée car cela provoquerait des précipitations.

Lorsque dilué davantage dans la solution pour perfusion, Melphalan Injection a une stabilité réduite et la vitesse de dégradation augmente rapidement avec l'augmentation de la température. Si l'administration a lieu à une température ambiante d'environ 25 ° C, le temps total entre la préparation de la solution injectable et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 1,5 heure. En cas de turbidité visible ou de cristallisation dans des solutions reconstituées ou diluées, la préparation doit être éliminée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Alkeran comprimés : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion : À conserver à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution/ dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Alkeran comprimés :
Flacon contenant 25 comprimés.

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :
Boîte contenant 1 flacon de poudre lyophilisée et 1 flacon de 10 ml de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Alkeran comprimés : Il n'y a pas de risques liés à la manipulation des comprimés à condition que la pellicule extérieure reste intacte. Les comprimés ne seront pas divisés.

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :

A. PRÉCAUTIONS :

La solution Alkeran doit être préparée par ou sous la surveillance d'un pharmacien habitué aux techniques de manipulation.

La solution Alkeran doit être préparée dans une unité aseptique équipée d'un flux laminaire vertical. En l'absence d'une telle unité, la solution doit être préparée dans un local aménagé à cette fin près du service ou de la clinique.

Lors de la préparation, le de protection suivantes doivent être prises par le personnel:

- des gants jetables en chlorure de polyvinyle
- un masque chirurgical;
- des lunettes protectrices qui seront soigneusement nettoyées à l'eau après usage;
- un tablier jetable.

Les surfaces contaminées seront nettoyées abondamment à l'eau.

En cas de contact avec la peau, laver celle-ci abondamment avec du savon et rincer à l'eau froide.

En cas de contact avec les yeux, irriguer ceux-ci IMMÉDIATEMENT avec un collyre de chlorure de sodium ; il faudra également consulter sans tarder un médecin. Si l'on ne dispose pas d'un collyre on peut rincer abondamment avec de l'eau.

B. PRÉPARATION :

La reconstitution doit être effectuée rapidement. Ne reconstituez qu'un flacon à la fois. Le produit (poudre et solvant) doit être à température ambiante, de préférence entre 20°C et 25°C, avant reconstitution.

A température ambiante préparez une solution d'Alkeran en ajoutant 10 ml de solvant-diluant (inclus) à la poudre lyophilisée et agitez **immédiatement et vigoureusement** jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution contient 5 mg de melphalan par ml et a un pH

d'environ 6,5. Alkeran solution doit être utilisé immédiatement étant donné que la période de conservation est limitée. Cette solution ne sera pas conservée au réfrigérateur (précipité). La solution non utilisée sera détruite. La solution reconstituée doit être incolore, claire et pratiquement exempte de particules visibles.

C. VOIES D'ADMINISTRATION :

Alkeran est administré en intraveineux sauf au cas où la perfusion artérielle régionale est indiquée. Alkeran sera injecté lentement (par une voie d'accès latérale d'une perfusion rapide). Alkeran peut également être dilué et administré en perfusion. Alkeran ne peut être administré qu'avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Alkeran est incompatible avec des solutions de dextrose.

Alkeran est instable dans les liquides de perfusion et la vitesse de dégradation augmente en fonction de la température. A 25°C, le temps entre la préparation et l'administration ne peut pas excéder 1,5 heure. En cas de cristallisation visible ou de trouble dans l'ampoule reconstituée ou dans la solution diluée, la solution Alkeran sera détruite.

Une extravasation d'Alkeran doit être évitée. Au cas où l'administration intraveineuse directe s'avérerait difficile, on envisagera l'emploi d'un cathéter veineux central. L'administration de doses élevées d'Alkeran, avec ou sans greffe autologue de la moelle osseuse, se fera de préférence au moyen d'un cathéter central.

Veuillez consulter la littérature pour l'administration en perfusion artérielle régionale.

D. DESTRUCTION :

La solution d'Alkeran sera déversé dans l'égout avec une grande quantité d'eau.

Des objets pointus tels qu'aiguilles, seringues, trousses et ampoules doivent être mis placés dans des récipients rigides, pourvus d'étiquette de mise en garde. Le personnel qui s'occupe de la destruction doit être mis au courant des mesures à prendre.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irlande.

Fabricants :

Alkeran comprimés:
Excella GmbH,
Nürnberger Strasse 12,
D-90537 Feucht,
Allemagne.

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion :
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.,
Strada Provinciale Asolana N°90,

43056 San Polo di Torrile (Parma),
Italie.

Cenexi – Laboratories Thissen S.A.
Rue de la Papyree 2-4-6,
Braine l'Alleud, 1420,
Belgique.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Dénomination	Belgique	Luxembourg
ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés	BE058353	1998064496 - 0003050
ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion	BE164561	1996040269 - 0220231

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

Dénomination	Belgique	Luxembourg
ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés	26/01/1965	26/01/1965
ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion	01/05/1965	01/05/1965

Date de dernier renouvellement :

Dénomination	Belgique	Luxembourg
ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés		
ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion		

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

	Belgique	Luxembourg
A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit :		
B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit :	12/2024	