

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr MELPHALAN POUR INJECTION

Chlorhydrate de melphalan

Poudre pour solution injectable, 50 mg/fiole, voie intraveineuse et voie intraartérielle

Agent (alkylant) antinéoplasique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112
Ottawa (ON) K2E 1A2

Date de l'autorisation initiale :
23 FEB 2018

Date de révision :
13 FEB 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269382

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-01
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.3 Interactions médicament-comportement	14
9.4 Interactions médicament-médicament.....	14
9.5 Interactions médicament-aliment.....	14

9.6	Interactions médicament-plante-médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT.....	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	19
15	MICROBIOLOGIE	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	19
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MELPHALAN POUR INJECTION (melphalan) est indiqué pour :

- le traitement palliatif du myélome multiple;
- les soins palliatifs du carcinome épithélial non résécable de l'ovaire.
- Melphalan pour injection a été administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé comme traitement adjuvant à la chirurgie dans le traitement du mélanome malin. Toutefois, il n'y a pas eu d'études prospectives contrôlées ou non contrôlées évaluant la dose et sa relation avec la réponse de la maladie et/ou la toxicité.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'emploi de MELPHALAN POUR INJECTION est approuvé chez les personnes âgées. On doit toutefois user de prudence en matière de posologie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

MELPHALAN POUR INJECTION est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients dont la maladie a présenté une résistance préalable à cet agent.
- Les patients qui ont présenté une hypersensibilité au melphalan ne doivent pas recevoir le présent médicament. Il peut y avoir une sensibilité croisée (éruption cutanée) entre le melphalan et le chlorambucil.
- Les patients à qui d'autres agents chimiothérapeutiques semblables ou une radiothérapie ont été administrés récemment, ou dont le nombre de neutrophiles et/ou de plaquettes a diminué (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).
- Les patients qui sont traités par une radiothérapie.
- Les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

MELPHALAN POUR INJECTION doit être administré à des doses soigneusement ajustées par ou sous la supervision d'un médecin expérimenté qui connaît bien les effets du médicament et les éventuelles complications associées à son utilisation.

Les toxicités aiguës majeures associées au melphalan sont :

- les réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#));
- la myélosuppression (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#));
- la toxicité pulmonaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire et 5 SURDOSAGE](#));
- l'infertilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#));
- les affections malignes secondaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogène et mutagène](#));
- la mutagénicité et la tératogénicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogène et mutagène](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

En raison du risque de thromboembolie, la décision de recourir à une prophylaxie antithrombotique devrait être prise au cas par cas, après une évaluation minutieuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Voie intraveineuse

Myélome multiple :

La dose habituelle administrée par voie intraveineuse est de 16 mg/m². On doit envisager une réduction allant jusqu'à 50 % de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale (azote uréique sanguin [*Blood Urea Nitrogen* ou BUN] ≥ 10,71 mmol/L [30 mg/dL]). Le médicament doit être administré en une seule dose sur une période de 15 à 90 minutes. Initialement, le patient doit recevoir 4 doses de melphalan à intervalles de 2 semaines, puis à intervalles de 4 semaines suivant la disparition des effets de toxicité. Les données probantes indiquent qu'entre un tiers et la moitié des patients atteints d'un myélome multiple répondent favorablement au médicament. Les données sur l'expérience d'utilisation du melphalan par voie orale incitent à penser que le traitement doit être administré de façon répétée, puisqu'une amélioration lente et continue peut être observée sur plusieurs mois et que les bienfaits optimaux ne sont pas obtenus si le traitement est abandonné prématurément. Il convient donc d'ajuster la posologie en fonction du nadir de la formule sanguine complète avant chaque dose.

Voie intraartérielle/perfusion hyperthermique d'un membre isolé

Mélanome malin :

Le mode d'administration du médicament par perfusion hyperthermique d'un membre isolé doit être utilisé uniquement par des médecins ayant l'expérience et la formation nécessaires. Selon les publications récentes, les doses habituelles de melphalan à ajouter au perfusât sont de 13 mg/L ou de 1,0 mg/kg pour les membres supérieurs et de 10 mg/L ou de 1,5 mg/kg pour les membres inférieurs. La perfusion dure environ 60 minutes dans des conditions d'hyperthermie légère (températures finales des tissus : de 39 à 41 °C).

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, la dose destinée à une personne âgée doit être déterminée avec prudence, en commençant habituellement par la plus faible dose de la gamme posologique, en raison de la plus grande fréquence d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes.

4.3 Reconstitution

MELPHALAN POUR INJECTION doit être reconstitué à la température ambiante en injectant rapidement 10 mL du diluant fourni directement dans la fiole de poudre lyophilisée au moyen d'une aiguille (calibre d'au moins 20) et d'une seringue stériles. Agiter immédiatement la fiole vigoureusement (pendant au moins 50 secondes) jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Pour obtenir une dissolution convenable, il est nécessaire d'ajouter rapidement le diluant et d'agiter la fiole immédiatement après.

La solution obtenue contient l'équivalent de 5 mg/mL de melphalan anhydre et a un pH d'environ 6,5.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
50 mg	10 mL	10 mL	5 mg/mL

MELPHALAN POUR INJECTION a une stabilité limitée et doit être préparé immédiatement avant d'être administré. Toute portion inutilisée doit être jetée. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et ne doit pas être réfrigérée, car cela provoquerait la formation d'un précipité. La solution reconstituée est stable pendant 2 heures à 30 °C.

MELPHALAN POUR INJECTION a une stabilité réduite lorsque dilué davantage dans une solution de perfusion et la vitesse de dégradation augmente rapidement avec l'augmentation de température. Dans ce cas, seule une perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % p/v doit être utilisée. Les solutions diluées à une concentration de 0,1 à 0,45 mg/mL dans la perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % doivent être utilisées immédiatement et sont stables jusqu'à 50 minutes à une température de 30 °C et jusqu'à 3 heures à 20 °C.

Produits parentéraux :

Si la solution et le contenant le permettent, les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection avant d'être utilisés pour assurer l'absence de toute particule étrangère et tout signe de décoloration. Si l'une de ces situations se produit, ne pas utiliser le produit.

4.4 Administration

Préparation pour administration/stabilité :

Voie intraveineuse :

1. Reconstituer MELPHALAN POUR INJECTION, tel qu'indiqué ci-dessus, avec 10 mL du diluant fourni, ce qui donne une solution de 5 mg/mL de melphalan.
2. Diluer immédiatement la dose à administrer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, afin d'obtenir une concentration ne dépassant pas 0,45 mg/mL.
3. Administrer le produit dilué sur une période d'au moins 15 minutes.
4. Terminer l'administration du produit dans les 50 minutes suivant la reconstitution.
5. Jeter toute portion de solution reconstituée et diluée non utilisée 50 minutes après la reconstitution.

Le produit reconstitué est stable pendant un maximum de 2 heures à une température de 30 °C. Un précipité se forme si la solution est conservée à une température de 5 °C. **Ne pas réfrigérer.**

Les solutions diluées à une concentration de 0,1 mg/mL à 0,45 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection sont stables pendant un maximum de 50 minutes à une température de 30 °C et jusqu'à 3 heures à 20 °C.

4.5 Dose omise

Les doses oubliées/omisées ne doivent pas être compensées à la fin du cycle.

5 SURDOSAGE

Un surdosage aussi élevé que 290 mg/m² entraînant le décès a été signalé. On a signalé également le cas d'un enfant ayant survécu à un surdosage de 254 mg/m² traité par une thérapie de soutien habituelle. Les effets immédiats sont des nausées et des vomissements graves. Les effets moins fréquemment observés sont une diminution de l'état de conscience, des convulsions, une paralysie musculaire et des effets cholinomimétiques. De fortes doses (> 100 mg/m²) produisent de graves mucosites, stomatites, colites, diarrhées et hémorragies des voies gastro-intestinales. Des élévations des enzymes hépatiques et une maladie veino-occlusive sont rares. Bien que rares, des cas de néphrotoxicité et de syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte ont été rapportés. Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire, entraînant une leucopénie, une thrombocytopénie et l'anémie. Les paramètres hématologiques doivent être suivis de près pendant 3 à 6 semaines. L'administration de moelle osseuse autologue ou de facteurs de croissance hématopoïétiques (sargramostim, filgrastim) peut raccourcir la durée d'une pancytopénie. Des mesures de soutien générales accompagnées de transfusions sanguines et de traitements antibiotiques appropriés doivent être instaurés si cela est jugé nécessaire par le médecin. Ce médicament n'est pas éliminé du plasma de manière considérable par hémodialyse ou hémoperfusion.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse et perfusion intraartérielle	Injection/50 mg/fiole	Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), citrate de sodium, eau pour injection, éthanol, povidone et propylèneglycol.

Poudre lyophilisée pour injection avec diluant :

MELPHALAN POUR INJECTION est présenté dans un emballage à deux composantes, soit une fiole de 15 mL en verre transparent contenant Melphalan pour injection (sous forme de poudre lyophilisée) et une fiole de 10 mL en verre transparent contenant le diluant stérile pour Melphalan pour injection. Les bouchons des fioles ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Chaque fiole contient l'équivalent de 50 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate), sous forme de poudre (ou agglomération de poudre) lyophilisée stérile blanche à jaune pâle, et de 20 mg de povidone.

Solvant-diluant pour MELPHALAN POUR INJECTION :

Chaque fiole de diluant fournit 10 mL de solution tampon contenant 0,20 g de citrate de sodium, 0,52 mL d'éthanol, 6,00 mL de propylèneglycol et une quantité suffisante d'eau pour injection.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3.

Généralités

MELPHALAN POUR INJECTION doit être administré à des doses soigneusement ajustées par ou sous la supervision d'un médecin expérimenté qui connaît bien les effets du médicament et les éventuelles complications associées à son utilisation. Le médicament ne doit pas être administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé, sauf si le médecin possède de l'expérience et la formation nécessaires à l'utilisation de cette technique.

Dans tous les cas où le médecin envisage d'administrer MELPHALAN POUR INJECTION comme traitement chimiothérapeutique, il doit en évaluer la nécessité et l'utilité par rapport au risque d'effets indésirables. Le melphalan doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve de moelle osseuse peut avoir été affaiblie par suite d'une radiothérapie ou de chimiothérapie, ou dont la moelle osseuse se rétablit d'un traitement cytotoxique antérieur. La réduction de la dose devra être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui reçoivent du melphalan par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#) et [Rénal](#)).

Cancérogène et mutagène

Des affections malignes secondaires, y compris leucémie aiguë myéloblastique, syndrome myéloprolifératif et carcinome, ont été signalées chez les patients atteints de cancer et traités par des agents alkylants (incluant le melphalan), en particulier chez les patients âgés qui ont reçu un

traitement d'association au long cours et une radiothérapie. Certains patients ont également été traités par d'autres agents chimiothérapeutiques ou par radiothérapie. Il est impossible d'établir une quantification précise du risque de leucémie aiguë, du syndrome myéloprolifératif ou du carcinome. Les rapports publiés portant sur des cas de leucémie chez les patients ayant reçu le melphalan (et autres agents alkylants) laissent supposer que le risque de leucémogénèse augmente en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulée. Dans une étude, le risque cumulé sur 10 ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif après un traitement par le melphalan était de 19,5 % pour des doses cumulées allant de 730 mg à 9 652 mg. Dans cette même étude, ainsi que dans une étude complémentaire, le risque cumulé sur 10 ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif après un traitement par le melphalan était inférieur à 2 % pour les doses cumulées de moins de 600 mg. Cela ne signifie pas pour autant qu'il existe un seuil de dose en deçà duquel il y a absence de risque d'affection maligne secondaire.

Considérant l'augmentation du risque leucémogène, on doit soupeser, au cas par cas, les bienfaits potentiels du traitement par le melphalan en regard du risque possible d'induction d'une deuxième affection maligne, particulièrement si l'utilisation du melphalan en association avec du thalidomide ou du lénalidomide et de la prednisone est envisagée. Le melphalan, en association avec du lénalidomide et de la prednisone et, dans une moindre mesure, avec du thalidomide et de la prednisone, a également été associé à un risque accru d'une deuxième tumeur maligne primitive solide chez les patients âgés qui ont récemment reçu un diagnostic de myélome multiple.

Avant de procéder à l'administration du melphalan, on doit d'abord évaluer les caractéristiques du patient (p. ex., âge, origine ethnique), l'indication principale et les modalités de traitement (p. ex., radiothérapie, greffe), ainsi que les facteurs de risque environnementaux (p. ex., tabagisme). Les médecins doivent évaluer le patient à l'aide des mesures habituelles pour assurer un dépistage précoce du cancer et instaurer le traitement, au besoin.

Il s'avère que le melphalan entraîne des lésions aux chromatides ou aux chromosomes chez l'homme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation d'une machine potentiellement dangereuse.

Hématologique

Myélosuppression : Comme pour les autres moutardes azotées, des doses excessives provoquent une myélosuppression marquée. La myélosuppression est la toxicité plus importante associée au Melphalan pour injection chez la plupart des patients. Par conséquent, les tests suivants doivent être réalisés au début du traitement et avant chaque administration subséquente de MELPHALAN POUR INJECTION : la numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine et un décompte différentiel des globules blancs. Une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ ou une numération absolue de neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ indique que le traitement doit être interrompu jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine. De fréquents hémogrammes sont essentiels pour déterminer la dose optimale et pour éviter toute toxicité.

Dans le cas où le nombre de leucocytes diminuerait sous le seuil de $3 \times 10^9/L$ ou que la numération plaquettaire serait inférieure à $100 \times 10^9/L$, l'administration du médicament devrait être interrompue jusqu'à ce que les valeurs de la formule sanguine soient revenues à la normale.

La numération globulaire peut continuer de diminuer pendant 6 à 8 semaines après le début du traitement. Ainsi, dès qu'une baisse anormalement marquée de la numération plaquettaire ou leucocytaire est observée, le traitement doit être temporairement interrompu.

Dans une étude de Cornwell et ses collaborateurs (1982), le melphalan, administré par voie intraveineuse sans ajustement posologique pour prévenir l'insuffisance rénale a augmenté de 35 % le taux d'incidence de leucopénie et de thrombocytopénie graves chez les patients atteints d'insuffisance rénale (BUN \geq 30 mg/dL).

Thromboembolie veineuse : L'administration de melphalan en concomitance avec du lénalidomide et de la prednisone ou avec du thalidomide et de la prednisone ou de la dexaméthasone est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse. Une thromboprophylaxie devrait être administrée pendant au moins les 5 premiers mois de traitement, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque thrombotique. La décision de prendre des mesures prophylactiques antithrombotiques devrait être prise après une évaluation minutieuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient.

Si le patient présente une quelconque manifestation thromboembolique, on doit cesser le traitement et amorcer un traitement anticoagulant classique. Une fois que le patient a été stabilisé par le traitement anticoagulant et que toute complication de manifestation thromboembolique a été prise en charge, on peut reprendre le melphalan en association avec le lénalidomide et la prednisone ou avec le thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone à la dose initiale, selon l'évaluation du profil bienfaits-risques. Le patient doit poursuivre son traitement anticoagulant pendant le traitement par le melphalan.

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées dans de rares cas (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement est symptomatique. La perfusion doit être interrompue immédiatement, suivie par l'administration de solutés de remplissage, de vasopresseurs, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques, selon les recommandations du médecin.

La vaccination par un vaccin vivant peut causer des infections chez les patients immunodéprimés. Par conséquent, l'immunisation par un vaccin vivant n'est pas recommandée.

Surveillance et tests de laboratoire

De fréquents hémogrammes avec formule leucocytaire doivent être réalisés pendant le traitement par le melphalan. On doit obtenir au moins une formule sanguine avant chaque dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les effets d'une myélodépression, telles infection, hémorragie et anémie symptomatique graves.

Rénal

L'exposition générale au melphalan est positivement corrélée au degré d'insuffisance rénale suivant l'une des deux voies d'administration. Dans une étude de Cornwell et de ses collaborateurs. (1982), un taux accru d'incidence de la myélosuppression a été associé à une insuffisance rénale chez les patients à qui l'on a administré le médicament par voie intraveineuse sans avoir ajusté la dose. L'ajustement de la posologie devra être envisagé pour les patients présentant une insuffisance rénale importante (BUN \geq 30 mg/dL) et ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler la présence de tout signe de toxicité.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

En raison de l'augmentation du risque de thromboembolie veineuse chez les patientes sous traitement par le melphalan en association avec du lénalidomide et de la prednisone ou en association avec du thalidomide et de la prednisone ou de la dexaméthasone, les contraceptifs oraux combinés ne sont pas recommandés. Si une patiente utilise actuellement un contraceptif oral combiné, son partenaire doit passer à une méthode de contraception dite de barrière comme le condom. Le risque de thromboembolie veineuse reste présent de 4 à 6 semaines après l'interruption de la prise du contraceptif oral combiné. Étant donné qu'il a été établi que le melphalan entraîne des lésions aux chromatides ou aux chromosomes chez l'humain, on recommande aux hommes qui reçoivent un traitement par le melphalan de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de ce dernier.

- **Fertilité**

Le melphalan provoque la suppression de la fonction ovarienne chez les femmes en préménopause, entraînant une aménorrhée chez une forte proportion de patientes. Des cas de suppression testiculaire réversibles et irréversibles ont également été signalés. D'après certaines études menées sur des animaux, le melphalan peut causer des effets indésirables sur la spermatogénèse. En raison de la possibilité d'infertilité irréversible résultant du traitement par le melphalan, on conseille aux hommes d'envisager une consultation sur la conservation des spermatozoïdes avant d'amorcer le traitement.

Respiratoire

De rares cas de fibrose pulmonaire ou de pneumonie interstitielle (y compris des rapports de décès) ont été observés chez des patients traités par le melphalan.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité du melphalan n'a pas été établie à l'égard du développement fœtal. Par conséquent, il doit être utilisé chez les femmes en âge de procréer et particulièrement tôt en début de grossesse seulement si le médecin juge que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Puisque bon nombre de médicaments le sont et compte tenu du risque d'effets indésirables graves que le melphalan pourrait poser chez les nourrissons allaités, il y a lieu de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la santé de la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Selon les études cliniques sur le melphalan, aucune différence n'a été observée sur le plan de la réponse au traitement entre les patients âgés et leurs cadets. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être déterminée avec prudence, en commençant habituellement par la plus faible dose de la gamme posologique, en raison de la plus grande fréquence d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les informations suivantes sur les effets indésirables sont basées sur les données de l'administration orale et intraveineuse du melphalan en monothérapie, selon plusieurs schémas posologiques différents pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes.

Aucune documentation clinique récente ne peut être utilisée pour permettre de déterminer la fréquence des effets indésirables de ce produit. La fréquence des effets indésirables peut varier selon l'indication et la dose reçue ainsi que lorsque la dose est administrée en association avec d'autres agents thérapeutiques.

Gastro-intestinal : Les effets gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements se produisent chez au plus 30 % des patients recevant des doses orales classiques de melphalan et chez au plus 50 % des patients recevant des doses intraveineuses de melphalan. On note que la diarrhée survient une semaine après l'administration d'une dose élevée de melphalan. Des cas d'ulcères buccaux et d'effets hépatotoxiques, y compris la maladie veino-occlusive, ont été signalés.

La diarrhée, les vomissements et la stomatite sont les signes de toxicité limitant la dose chez les patients à qui l'ont administré des doses élevées de melphalan par voie intraveineuse conjointement à une transplantation de moelle osseuse autologue. Un traitement préalable par le cyclophosphamide semble réduire la gravité des troubles gastro-intestinaux provoqués par de fortes doses de melphalan; il y a lieu de consulter la documentation pour obtenir plus de détails. Les cas de stomatite sont rares lorsque le médicament est administré à des doses classiques.

Hématologique : L'effet indésirable le plus fréquent est la myélosuppression entraînant une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie. Des cas de neutropénie et d'anémie hémolytique ont également été observés. Une insuffisance médullaire irréversible a été signalée. La myélosuppression est rare à la suite de la perfusion d'un membre.

La fréquence des cas de myélosuppression et d'infections graves, y compris des cas mortels secondaires à une myélosuppression, était nettement plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (BUN \geq 30 mg/dL) que chez ceux dont la fonction rénale était normale et à qui l'ont administré le melphalan par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Hépatique : Des troubles hépatiques allant des résultats anormaux aux analyses visant à évaluer le fonctionnement du foie aux manifestations cliniques, tels l'hépatite et l'ictère, ont été signalés. Un cas de maladie veino-occlusive a été signalé après l'administration intraveineuse d'une forte dose.

L'élévation des enzymes de la fonction hépatique est habituellement légère.

Perfusion hyperthermique d'un membre isolé : Les effets indésirables peuvent être attribuables à l'intervention chirurgicale ainsi qu'à la chaleur de la perfusion de MELPHALAN POUR INJECTION.

La toxicité locale de la perfusion hyperthermique semble s'intensifier selon que la dose, la durée et la température de la perfusion sont augmentées. Des cas d'atrophie musculaire, de fibrose musculaire, de myalgie et d'augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase ont été très fréquemment observés. Le syndrome des loges a été fréquemment observé. Des cas de nécrose musculaire et de rhabdomyolyse ont été observés à une fréquence inconnue. Les cas de lésions nerveuses ou musculaires graves, de réactions cutanées ou des tissus mous graves ou de thrombose artérielle nécessitant une amputation sont rares, survenant chez moins de 1 % des patients. Les complications générales sont rares, la myélosuppression réversible, qui survient chez < 5 % des patients. Les complications de plaie, comme la guérison retardée ou l'infection, surviennent chez 5 à 10 % des patients.

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité aiguë, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez 2,4 % des 425 patients recevant Melphalan pour injection dans le traitement d'un myélome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Ces réactions étaient caractérisées par de l'urticaire, un œdème, un prurit, des éruptions cutanées et, chez certains patients, par de la tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et de l'hypotension. Un arrêt cardiaque lié à de telles réactions a également été signalé, quoique rarement. Il semble que ces patients aient bien répondu à un traitement au moyen d'antihistaminiques et de corticoïdes.

Le traitement par le melphalan doit être interrompu en cas de réaction d'hypersensibilité.

Réactions locales : Une légère douleur et/ou une irritation au point d'injection ou à proximité sont apparues après environ la moitié de la perfusion, se résolvant en quelques heures après la fin de la perfusion, sans qu'un traitement soit nécessaire. Des cas d'ulcération de la peau et d'érythème au point d'injection ont été signalés ainsi qu'une sensation subjective et transitoire de chaleur ou de picotement.

Autres : D'autres effets indésirables ont été rapportés, à savoir : hypersensibilité de la peau, vascularite, alopecie, réaction allergique, fibrose pulmonaire, stomatite, éruptions maculopapuleuses et pneumonie interstitielle. Des cas mortels de fibrose pulmonaire ont été rapportés. Des patients ont également rapporté des bouffées vasomotrices après avoir reçu de fortes doses de melphalan.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : Leucémie myéloïde aiguë ou syndrome myélodysplasique secondaires.

Rénal : Une élévation importante temporaire du taux d'urée sanguine a été observée au début du traitement par le melphalan chez les patients atteints d'un myélome et présentant une atteinte rénale. Une augmentation du taux de créatinine a été observée.

Affections des organes de reproduction et du sein : Y compris l'azoospermie et l'aménorrhée.

Affections vasculaires : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/ nom usuel]	Effet	Commentaire clinique
Acide nalidixique	Entérococolite hémorragique	L'acide nalidixique en association avec une forte dose de melphalan administrée par voie intraveineuse a causé le décès d'enfants dû à une entérococolite hémorragique.
Cyclosporine	Insuffisance rénale	Chez les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse, qui ont été conditionnés avec du melphalan par voie intraveineuse à forte dose et qui ont par la suite reçu de la cyclosporine pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte.
Vaccins viraux vivants	Peuvent provoquer une infection chez les hôtes immunodéprimés	La vaccination avec des vaccins vivants n'est pas recommandée chez les personnes immunodéprimées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Busulfan	Susceptible d'influencer l'apparition d'effets toxiques dans la population pédiatrique	Dans la population pédiatrique, dans le cadre d'un schéma posologique busulfan-melphalan, on a rapporté que l'administration de melphalan moins de 24 heures après la dernière administration orale de busulfan peut influencer l'apparition d'effets toxiques.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de comprimés de melphalan par voie orale immédiatement après la consommation d'aliments a retardé l'atteinte du pic des concentrations plasmatiques, et a causé une réduction de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 39 à 54 % (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.6 Interactions médicament-plante-médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MELPHALAN POUR INJECTION est un agent alkylant du type bis(chloroéthyl)amine. En conséquence, sa cytotoxicité semble être proportionnellement liée à son pont intercaténaire dans l'ADN, probablement en faisant intervenir une liaison à la position N⁷ de la guanine. Comme d'autres agents alkylants bifonctionnels, le médicament est actif à la fois contre les cellules tumorales au repos et les tumeurs qui se divisent rapidement.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption du melphalan par voie orale est très variable en ce qui concerne le temps de la première apparition du médicament dans le plasma et le pic plasmatique. Selon les études, la biodisponibilité absolue moyenne du melphalan varie de 56 à 85 %.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (\pm écart-type [É.-T.]) du melphalan chez les patients atteints d'un myélome et ayant reçu du melphalan par voie intraveineuse à des doses de 10 ou de 20 mg/m² étaient respectivement de $1,2 \pm 0,4$ et de $2,8 \pm 1,9$ µg/mL. Des études menées chez des enfants âgés de 1 an ont montré des résultats comparables à ceux obtenus chez des adultes.

L'administration de comprimés de melphalan par voie orale immédiatement après la consommation d'aliments a retardé l'atteinte des pics plasmatiques en plus de réduire l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 39 à 54 % (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du melphalan est de 0,5 L/kg et correspond environ à la teneur totale en eau du corps humain. La pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR) est faible. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du melphalan varie entre 69 et 78 %. Certaines données indiquent que la liaison aux protéines est linéaire dans la plage des concentrations plasmatiques atteinte généralement avec un traitement à doses normales, mais qu'elle peut varier en fonction des concentrations avec un traitement à doses élevées. L'albumine sérique est la principale protéine de liaison, représentant un taux de liaison aux protéines plasmatiques d'environ 55 à 60 % alors que 20 % sont liés à l' α -1-glycoprotéine acide. Par ailleurs, des études sur la liaison du melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible dû à la réaction d'alkylation avec les protéines plasmatiques. Les interactions avec les immunoglobulines ont été jugées négligeables.

La capacité du melphalan à traverser la barrière hémato-encéphalique est limitée. Le melphalan a été décelé à des concentrations d'environ 10 % de la concentration plasmatique correspondante dans les échantillons de liquide céphalorachidien prélevés après l'administration de melphalan par voie intraveineuse à forte dose dans le cadre de deux études.

Métabolisme

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

Études in vivo

Alberts et ses collaborateurs ont découvert qu'à la suite d'une dose orale, les concentrations plasmatiques de melphalan varient grandement pour ce qui est du temps écoulé avant l'apparition du produit dans le plasma et l'atteinte des concentrations maximales. On ignore si cela est causé par une absorption gastro-intestinale incomplète ou par un métabolisme de premier passage hépatique variable. Une étude a été menée auprès de cinq patients ayant reçu une dose de 0,6 mg/kg en bolus unique, tant par voie orale qu'intraveineuse. L'aire sous les courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps suivant l'administration orale a été d'environ 61 ± 26 % (\pm É.-T.; variant de 25 à 89 %) des valeurs suivant l'administration par voie intraveineuse. Chez 10 patients ayant reçu une dose orale unique de melphalan à 0,6 mg/kg, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale de la molécule mère était de 101 ± 63 minutes. Chez ces patients, l'élimination urinaire de la drogue mère en 24 heures était de 10 ± 6 %, ce qui laisse supposer que la clairance rénale n'est pas la voie d'élimination principale de la molécule mère.

En utilisant le melphalan marqué au ^{14}C , Tattersall et ses collaborateurs ont constaté que le taux de radioactivité était plus faible dans l'urine des patients qui avaient reçu une dose par voie intraveineuse (35 à 65 % en 7 jours). Que ce soit à la suite d'une administration orale ou intraveineuse, le schéma de détection du traceur était semblable; la majorité étant retracée dans les 24 premières heures. À la suite d'une administration orale, la radioactivité dans le plasma était à son maximum après deux heures pour disparaître avec une demi-vie d'environ 160 heures. Chez un patient où la molécule mère (plutôt que le radiomarqueur) a été détectée, la demi-vie du melphalan était de 67 minutes.

Études in vitro – Liaison des protéines et dialyse

Après une incubation du melphalan marqué au ^{14}C dans le plasma humain à une température de 37°C pendant 8 heures, Chang et ses collaborateurs ont découvert que le traceur au carbone 14 n'a été retiré que dans une proportion de 70 % par extraction au méthanol. Presque aucune quantité de melphalan marqué au ^{14}C extractible par méthanol n'a alors été retrouvée sous la forme de la molécule mère.

La dialyse à l'équilibre du melphalan marqué au ^{14}C dans le plasma humain à une température de 37°C (30 μg de melphalan par mL de plasma), avec une solution tampon de phosphate à 0,05 M et un pH de 7,4, a montré que le carbone 14 demeure non dialysable dans une proportion de 30 % suivant l'atteinte du point d'équilibre à la huitième heure. Ces observations pourraient indiquer l'alkylation des protéines plasmatiques par le melphalan.

Élimination

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

La clairance du melphalan peut être réduite dans les cas d'insuffisance rénale. Une augmentation de l'ASC (c'est-à-dire l'exposition générale au melphalan) a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale lorsque le melphalan était administré par l'une ou l'autre des voies. Les résultats d'une étude révèlent une augmentation des cas de leucopénie graves chez les patients présentant un taux d'azote uréique sanguin (BUN) élevé après 10 semaines de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

La pharmacocinétique du melphalan administré par perfusion d'un membre en circuit fermé a fait l'objet d'études par plusieurs chercheurs. Les concentrations de melphalan ont diminué rapidement et de manière biexponentielle du perfusât circulant, avec les demi-vies terminales moyennes constatées allant de 26 min (n = 4) à 53 min (n = 48). De manière générale, l'exposition générale au melphalan durant la perfusion d'un membre est très faible. Les concentrations maximales du melphalan par suite de perfusion en circuit fermé sont généralement 10 à 100 fois plus élevées que les pics plasmatiques observés après un traitement à action générale administré par voie intraveineuse à raison de doses normales pour le traitement du myélome multiple.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Pour MELPHALAN POUR INJECTION (poudre sèche) : Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C). Protéger de la lumière.

Pour la solution reconstituée : Le produit reconstitué est stable jusqu'à 2 heures à 30 °C dans le récipient d'origine. Un précipité se forme si la solution est conservée à 5 °C. **Ne pas réfrigérer.**

Pour les solutions diluées : Les solutions diluées à une concentration de 0,1 à 0,45 mg/mL dans une injection de chlorure de sodium à 0,9 % sont stables jusqu'à 50 minutes à une température de 30 °C et pendant un maximum de 3 heures à 20 °C.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Comme avec tout autre composé toxique, il faut être prudent lors de la manipulation et de la préparation de la solution MELPHALAN POUR INJECTION. L'exposition accidentelle au médicament peut causer des réactions cutanées. Le port de gants est recommandé. Si la solution MELPHALAN POUR INJECTION entre en contact avec la peau ou les membranes muqueuses, laver immédiatement et soigneusement la région atteinte avec de l'eau et du savon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de melphalan

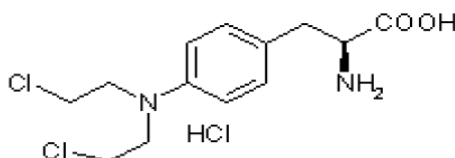
Nom chimique :

- (S)-2-Amino-3-(4-(bis (2-chloroethyl) amino) phényl) chlorhydrate d'acide propénoïque
- L-phénylalanine, 4-bis (2-chloroéthyl) amino] chlorhydrate
- L-3-{p-[Bis (2-chloroethyl) amino] chlorhydrate de phenylalanine

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (melphalan), 305,20 g/mol; $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2.HCl$ (chlorhydrate de melphalan), 341,67 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Solide blanc cassé à beige pâle. Très soluble dans le méthanol, soluble dans le HCl concentré. Pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données des études cliniques ayant permis l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Espèces	DL ₅₀
Souris	21 mg/kg par voie orale
Souris	10 mg/kg par voie intrapéritonéale
Rat	4 mg/kg par voie intrapéritonéale

Aucun renseignement n'est disponible sur les effets toxiques aigus du melphalan. Cependant, l'administration prolongée (par injection intrapéritonéale) a provoqué des lymphosarcomes et une augmentation liée à la dose du nombre de tumeurs pulmonaires chez les souris et de tumeurs péritonéales chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Chez la souris, le melphalan administré par voie intrapéritonéale à une dose de 7,5 mg/kg a montré des effets sur la reproduction attribuables à une cytotoxicité dans des étapes précises de la maturation des cellules germinales mâles, et a induit des mutations létales dominantes et des translocations transmises héréditairement dans les cellules germinales post-méiotiques, particulièrement dans les spermatides à un stade intermédiaire à avancé.

Une étude a été menée pour mesurer la capacité reproductive totale de souris femelles à qui l'on administrait du melphalan. Les femelles ont reçu une seule dose intrapéritonéale de 7,5 mg/kg de melphalan et ont ensuite été hébergées avec un mâle non traité pour la majeure partie de leur vie reproductive (un minimum de 347 jours post-traitement). Une réduction marquée de la taille des portées s'est produite dans la première partie de la période post-traitement, suivie d'un rétablissement presque complet. Par la suite, une diminution progressive de la taille des portées a été observée. Cette observation a coïncidé avec une réduction de la proportion des femelles fécondes, qui était associée à une réduction induite du nombre de petits follicules.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. ALKERAN (poudre pour solution pour injection, 50 mg/fiole), numéro de contrôle de la présentation : 261646, monographie de produit, Aspen Pharmacare Canada Inc. (23 septembre 2022).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr MELPHALAN POUR INJECTION

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MELPHALAN POUR INJECTION** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MELPHALAN POUR INJECTION**.

Mises en garde et précautions importantes

MELPHALAN POUR INJECTION ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez des patients prenant MELPHALAN POUR INJECTION :

- **Réaction allergique** : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, battements de cœur rapides.
- **Suppression de la moelle osseuse** : signes et symptômes d'infection (notamment fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères dans la bouche), fatigue, tendance aux ecchymoses (bleus), saignements de nez, des gencives ou dans la bouche, petits points rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et des lits des ongles.
- **Problèmes pulmonaires causant la mort** : aggravation soudaine de l'essoufflement, respiration sifflante, fatigue, pouvant s'accompagner de toux ou de fièvre, respiration douloureuse.
- **Infertilité chez les hommes et les femmes.**
- **Anomalies congénitales chez les bébés dont le père ou la mère recevait MELPHALAN POUR INJECTION.**
- **Apparition de nouveaux cancers (c'est-à-dire un cancer différent de celui pour lequel vous recevez un traitement).**

Pourquoi utilise-t-on MELPHALAN POUR INJECTION?

MELPHALAN POUR INJECTION est utilisé chez l'adulte :

- pour soulager les symptômes causés par le myélome multiple, un cancer du sang;
- pour soulager les symptômes causés par un type de cancer de l'ovaire (carcinome épithélial de l'ovaire) qui ne peut pas être enlevé chirurgicalement;
- conjointement avec une intervention chirurgicale pour traiter un cancer de la peau (mélanome malin).

Comment MELPHALAN POUR INJECTION agit-il?

MELPHALAN POUR INJECTION appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés *antinéoplasiques alkylants*. Ces médicaments agissent en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser et de se développer.

Quels sont les ingrédients de MELPHALAN POUR INJECTION?

Ingrédient médicamenteux : melphalan

Ingrédients non médicamenteux : acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), citrate de sodium, eau pour injection, éthanol, povidone et propylène glycol

MELPHALAN POUR INJECTION se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre lyophilisée pour injection avec diluant à 50 mg/fiole

N'utilisez pas MELPHALAN POUR INJECTION dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au melphalan, au chlorambucil ou à l'un des autres composants contenus dans MELPHALAN POUR INJECTION;
- votre maladie n'a pas répondu au traitement par MELPHALAN POUR INJECTION;
- vous recevez actuellement ou avez récemment reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie;
- vous avez récemment pris des médicaments similaires à MELPHALAN POUR INJECTION;
- vous avez une faible numération des neutrophiles ou des plaquettes (les neutrophiles et les plaquettes sont des cellules sanguines);
- vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MELPHALAN POUR INJECTION, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou susceptible de le devenir;
- avez été récemment reçu un vaccin ou si vous prévoyez de recevoir un vaccin vivant;
- souffrez d'une maladie du rein.

Autres mises en garde

On a signalé que MELPHALAN POUR INJECTION provoquait de nouveaux cancers chez certains patients traités avec ce médicament. Si vous avez des inquiétudes ou remarquez de nouveaux symptômes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si vous devez subir une opération, informez le professionnel de la santé ou l'anesthésiste que vous prenez MELPHALAN POUR INJECTION.

Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines avant le début du traitement par MELPHALAN POUR INJECTION et avant chaque dose.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec MELPHALAN POUR INJECTION :

- l'acide nalidixique, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- la cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'organe chez les personnes transplantées;
- le busulfan;
- la vaccination avec des vaccins vivants.

Comment utiliser MELPHALAN POUR INJECTION?

MELPHALAN POUR INJECTION vous sera administré par un médecin ou une infirmière spécialement formés à cet effet. Ils utiliseront l'une des deux méthodes suivantes :

- à l'aide d'une aiguille, directement dans une veine (voie intraveineuse); ou
- directement dans une artère (perfusion intraartérielle).

Dose habituelle chez l'adulte

Votre professionnel de la santé décidera de votre dose en fonction de votre poids et de votre taille. Votre dose peut varier en fonction de votre réponse au traitement et des résultats de vos tests sanguins.

Événements thromboemboliques

Vous devez recevoir une prophylaxie de la thromboembolie veineuse pendant au moins les 5 premiers mois de traitement, en particulier si vous présentez des facteurs de risque thrombotiques supplémentaires. Votre médecin décidera des mesures à prendre après une évaluation minutieuse de vos facteurs de risque sous-jacents.

Si vous présentez une quelconque manifestation thromboembolique, prévenez immédiatement votre médecin; votre traitement doit être interrompu et un traitement anticoagulant standard doit être instauré. Votre médecin décidera si vous devez reprendre le melphalan en association avec le lénalidomide et la prednisone ou avec le thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone une fois que les événements thromboemboliques auront été pris en charge. Vous devez continuer de prendre l'anticoagulant pendant toute la durée du traitement par le melphalan.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MELPHALAN POUR INJECTION, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir une dose de MELPHALAN POUR INJECTION, contactez votre professionnel de la santé dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MELPHALAN POUR INJECTION?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MELPHALAN POUR INJECTION. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- arrêt possible des règles chez les femmes;
- réduction ou arrêt possible de la production de spermatozoïdes chez les hommes;
- nausées, vomissements, diarrhée;
- ulcères ou plaies dans la bouche;
- chute de cheveux;

- éruption cutanée et/ou démangeaisons;
- douleur légère et/ou irritation lors de l'injection de MELPHALAN POUR INJECTION;
- bouffées de chaleur, sensations de chaleur et/ou fourmillements;
- douleur musculaire, amaigrissement très prononcé ou cicatrisation.

MELPHALAN POUR INJECTION peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Suppression de la moelle osseuse : signes et symptômes d'infection (notamment fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères dans la bouche), fatigue, tendance aux ecchymoses (bleus), saignements de nez, des gencives ou dans la bouche, petits points rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et des lit des ongles		✓	
COURANT			
Syndrome des loges : douleur, pâleur de la peau, engourdissement, picotement et faiblesse ou paralysie de la jambe ou du bras où MELPHALAN POUR INJECTION a été injecté		✓	
RARE			
Réaction allergique : enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée, urticaire, battements de cœur rapides			✓
Problèmes de foie : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Problèmes pulmonaires (pneumopathie interstitielle, pneumonite) : graves entraînant la mort, avec aggravation soudaine de l'essoufflement, respiration sifflante, fatigue, pouvant s'accompagner de toux ou de fièvre, respiration douloureuse			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction au point d'injection : lésions musculaires ou nerveuses graves, douleur, rougeur, inflammation, sensibilité, ulcères ou infection au point d'injection pouvant entraîner une amputation			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Grave dégradation musculaire (rhabdomyolyse) : faiblesse musculaire, fatigue, douleurs, ecchymoses (bleus), fièvre, raréfaction du volume des urines, voire l'absence totale d'urine, urine ayant la couleur du thé			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- MELPHALAN POUR INJECTION doit être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).
- Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MELPHALAN POUR INJECTION :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Vous voudrez peut-être relire cette notice. **Veillez la conserver** jusqu'à ce que vous ayez terminé votre traitement.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.marcanpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 13 FEB 2023