

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr MELPHALAN FOR INJECTION

Melphalan (sous forme de chlorhydrate) pour injection

Poudre lyophilisée stérile solution pour injection, 50 mg/fiole, pour administration intraveineuse ou intra-artérielle

Antinéoplasique (agent alkylant)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
13 octobre 2017

Date de révision :
09 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271053

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	2023-06
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.3	Interactions médicament-comportement.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	16
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action.....	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	22
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MELPHALAN FOR INJECTION (chlorhydrate de melphalan) est indiqué dans les cas suivants :

- traitement palliatif du myélome multiple;
- palliation du cancer de l'épithélium ovarien non résécable;
- MELPHALAN FOR INJECTION a été administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé comme adjuvant à la chirurgie dans le traitement du mélanome malin. Cependant, aucune étude prospective contrôlée ou non contrôlée n'a été réalisée pour évaluer la posologie et son lien avec la maladie ou la toxicité.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

MELPHALAN FOR INJECTION est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Chez les patients dont la maladie a démontré une résistance à cet agent.
- Les patients présentant une hypersensibilité au melphalan ne doivent pas prendre ce médicament. Il peut se produire une allergie croisée (éruption cutanée) entre le melphalan et le chlorambucil.
- Chez les patients ayant été traités récemment par d'autres agents chimiothérapeutiques semblables ou par radiothérapie ou s'il y a diminution de la numération des neutrophiles ou plaquettes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).
- En concomitance avec une radiothérapie.
- Les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

MELPHALAN FOR INJECTION (chlorhydrate de melphalan) doit être administré à des doses soigneusement ajustées par ou sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'action du médicament et les éventuelles complications associées à son utilisation.

Les principaux effets toxiques aigus associés à de melphalan sont les suivants :

- Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunologie](#));
- Myélosuppression (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#));
- Toxicité pulmonaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire](#) et [5 SURDOSAGE](#));
- Infertilité (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#));
- Affections malignes secondaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénicité et mutagenèse](#));
- Mutagénicité et tératogénicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénicité et mutagenèse](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

En raison du risque de thromboembolie, la décision de prendre des mesures antithrombotiques prophylactiques devrait être prise après une évaluation minutieuse des facteurs de risque sous-jacents de chaque patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Intraveineux

Myélome multiple :

La posologie habituelle administrée par voie intraveineuse est de 16 mg/m². On doit envisager une réduction allant jusqu'à 50 % de la dose chez les insuffisants rénaux (urée sanguine ≥ 10,71 mmol/l [30 mg/dl]). Le médicament est administré en une dose et la durée de la perfusion doit être 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. Selon certaines données, entre un tiers et la moitié des patients souffrant de myélome multiple répondent favorablement au médicament. Certaines études cliniques portant sur de melphalan administré par voie orale recommandent un traitement répété ou

continu, puisqu'une lente amélioration 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'adapter la posologie en fonction du nadir de la numération globulaire avant chaque dose.

Perfusion hyperthermique/intra-artérielle 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. D'après la littérature récente, la dose habituelle de melphalan à ajouter au perfusat est de 13 mg/l ou de 1,0 mg/kg dans un membre supérieur et de 10 mg/l ou de 1,5 mg/kg dans un membre inférieur. La perfusion dure environ 60 minutes dans des conditions d'hyperthermie légère (températures finales des tissus, 39 à 41 °C).

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indications pour les enfants.

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, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux.

4.3 Reconstitution

MELPHALAN FOR 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 stérilisée (calibre 20 ou aiguille au diamètre plus large) et d'une seringue. Agiter immédiatement la fiole vigoureusement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Pour obtenir une dissolution convenable, il est nécessaire d'ajouter rapidement le diluant et de l'agiter immédiatement.

La solution obtenue contient l'équivalent de 5 mg par 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 approximatif disponible	Concentration par mL
50 mg	10 mL	10 mL	5 mg/mL

La stabilité de la solution MELPHALAN FOR INJECTION est limitée et doit être préparée immédiatement avant d'être administrée. Toute portion inutilisée doit être jetée. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et ne doit pas être réfrigérée, car cela peut provoquer la précipitation. La solution est stable pendant 2 heures à 30 °C.

La stabilité de la solution MELPHALAN FOR INJECTION est réduite lorsqu'elle est diluée davantage dans une solution pour perfusion. De plus, l'augmentation de la température accroît la vitesse de dégradation. Dans un tel cas, seule une solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour perfusion doit être utilisée. Les solutions diluées à une concentration entre 0,1 mg/mL et 0,45 mg/mL dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion doivent être utilisées immédiatement; elles sont stables pendant 50 minutes à une température de 30 °C et pendant 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. Dans l'un ou l'autre cas, ne pas utiliser le produit.

4.4 Administration

Préparation pour administration/stabilité :

Voie intraveineuse :

1. Reconstituer MELPHALAN FOR INJECTION, en suivant les instructions, avec 10 mL de diluant, 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 pendant au moins 15 minutes.
4. Achever l'administration en moins de 50 minutes suivant la reconstitution.
5. Jeter toute portion de solution reconstituée et diluée non utilisée 50 minutes suivant la reconstitution.

Le produit reconstitué est stable pendant 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 de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection diluées à une concentration entre 0,1 mg/mL et 0,45 mg/mL sont stables pendant 50 minutes à une température de 30 °C et pendant 3 heures à 20 °C.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Une surdose aussi élevée que 290 mg/m² entraînant le décès a été signalée. On a signalé également le cas d'un enfant ayant survécu à une surdose de 254 mg/m² pris en charge par une thérapie de soutien habituelle. Les effets immédiats sont des nausées et des vomissements graves. Les effets moins fréquents 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 du tractus gastro-intestinal. Une élévation du taux d'enzymes hépatiques et la maladie veino-occlusive ne surviennent que rarement. Bien que rares, des cas de néphrotoxicité et de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ont été signalés. Le principal effet toxique est une myélosuppression entraînant une leucopénie, une thrombopénie et l'anémie. Il convient de surveiller de près les paramètres hématologiques pendant 3 à 6 semaines. L'administration de moelle osseuse autologue ou de facteurs de croissance hématopoïétiques (p. ex. 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 instaurées comme il en sera 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, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse et intra-artérielle	Poudre lyophilisée stérile, fiole de 50 mg	Acide chlorhydrique, citrate de sodium, eau pour injection, éthanol, povidone et propylèneglycol

MELPHALAN FOR INJECTION (lyophilisé) à 50 mg :

Fiole de melphalan (sous forme de chlorhydrate) à 50 mg.

Solvant-diluant pour MELPHALAN FOR INJECTION :

Fiole de 10 mL.

Chaque fiole de MELPHALAN FOR INJECTION contient l'équivalent de 50 mg de melphalan (chlorhydrate) sous forme de poudre (ou agglomération de poudre) lyophilisée, stérile,

transparente, incolore ou légèrement brunâtre, et de 20 mg de povidone.

Chaque fiole de solvant-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.

MELPHALAN FOR INJECTION est présenté en emballage de 2 paquets comprenant une fiole contenant une poudre lyophilisée et une fiole de solvant-diluant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

MELPHALAN FOR INJECTION doit être administré à des doses soigneusement ajustées par ou sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans l'action du médicament et les éventuelles complications associées à son utilisation. Le médicament ne doit pas être administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé, à moins que le médecin ne possède l'expérience et la formation nécessaires à l'utilisation de cette technique.

Dans tous les cas où le médecin envisage d'administrer MELPHALAN FOR INJECTION comme traitement chimiothérapeutique, il doit en évaluer la nécessité et l'utilité par rapport au risque d'événements indésirables. MELPHALAN FOR INJECTION doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la moelle osseuse peut avoir été affaiblie par suite d'irradiation ou de chimiothérapie, ou dont la moelle osseuse se rétablit d'une thérapie cytotoxique antérieure. On doit prévoir une réduction de la dose chez les insuffisants rénaux recevant le melphalan par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie et Fonction rénale](#)).

Cancérogénicité et mutagenèse

Des affections malignes secondaires, y compris leucémie non lymphoïde aiguë, syndrome myéloprolifératif et carcinome, ont été signalées chez des patients atteints de cancer et traités par des agents alkylants (incluant le chlorhydrate de melphalan) surtout chez les patients âgés après un traitement d'association prolongé 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, de syndrome myéloprolifératif ou de carcinome. Des rapports publiés portant sur des cas de leucémie chez des patients ayant reçu le chlorhydrate de melphalan (et autres agents alkylants) laissent entendre que le risque de leucémogénèse augmente en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulative. Selon une étude, le risque cumulatif sur 10 ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif à la suite d'un traitement par le chlorhydrate de melphalan est de 19,5 % pour des doses cumulatives variant de 730 mg à 9 652 mg. Cette étude, de même

qu'une étude additionnelle ont démontré que le risque cumulatif sur 10 ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif à la suite d'un traitement par le chlorhydrate de melphalan était inférieur à 2 % pour les doses cumulatives inférieures à 600 mg. Cela ne signifie pas pour autant qu'il existe un seuil de dose au deçà duquel il y a absence de risque d'affection maligne secondaire.

Considérant l'augmentation du risque leucémogène, on doit soupeser, selon l'individu, le bienfait potentiel du traitement par le chlorhydrate de melphalan par rapport au risque possible d'induction d'une affection maligne secondaire, particulièrement si l'utilisation du melphalan en association avec de la thalidomide ou de la lénalidomide et de la prednisone est envisagée. Le chlorhydrate de melphalan, en association avec de la lénalidomide et de la prednisone et, dans une moindre mesure, avec de la 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 chlorhydrate de 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 une détection précoce du cancer et instaurer le traitement, au besoin.

Il a été démontré que le chlorhydrate de melphalan cause des dommages aux chromatides ou chromosomes chez l'homme.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Hématologie

Myélosuppression : Comme pour les autres moutardes azotées, des doses excessives provoquent une myélosuppression marquée. Chez la plupart des patients, la myélosuppression est l'un des plus importants facteurs de toxicité associés à MELPHALAN FOR INJECTION. Par conséquent, il convient d'obtenir la numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine et une formule leucocytaire au début du traitement et avant chaque dose subséquente de MELPHALAN FOR INJECTION. Une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/l$ ou un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/l$ indique que le traitement doit être interrompu jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine. Il importe d'effectuer de fréquents hémogrammes pour obtenir la dose optimale et prévenir la toxicité.

Dans le cas où le nombre de globules blancs diminuerait sous le seuil de $3 \times 10^9/l$ ou la numération plaquettaire serait inférieure à $100 \times 10^9/l$, on doit interrompre le médicament jusqu'à ce que la formule sanguine se rétablisse.

Il est possible que les numérations globulaires continuent de diminuer pendant 6 à 8 semaines suivant l'instauration du traitement. De ce fait, on doit interrompre temporairement le traitement dès qu'on observe une baisse anormalement marquée de la numération plaquettaire ou leucocytaire.

Lors d'un essai par Cornwell et ses collaborateurs (1982), le chlorhydrate de 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 thrombopénie graves chez les insuffisants rénaux (urée sanguine ≥ 30 mg/dl).

Thromboembolie veineuse : L'administration du chlorhydrate de melphalan en concomitance avec de la lénalidomide et de la prednisone ou avec de la 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, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque thrombotique. La décision de prendre des mesures antithrombotiques prophylactiques 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 instaurer 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 la prise du chlorhydrate de melphalan en association avec la lénalidomide et la prednisone ou avec la thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone à la dose originale, selon l'évaluation bienfait-risque. Le patient devrait poursuivre son traitement anticoagulant pendant le traitement par le chlorhydrate de melphalan.

Immunologie

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, y compris l'anaphylaxie, ne se sont manifestées que très rarement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement est symptomatique. On doit cesser immédiatement la perfusion et poursuivre avec l'administration d'expansifs de volume, d'amines vasopressives, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques, selon les recommandations du médecin.

L'immunisation par un vaccin vivant peut causer une infection chez l'hôte immunodéprimé. Par conséquent, l'immunisation par un vaccin vivant n'est pas recommandée.

Surveillance et essais 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.

Fonction rénale

L'exposition systémique au chlorhydrate de melphalan a été positivement associée au degré d'insuffisance rénale suivant l'une ou l'autre voie d'administration. Lors d'un essai par Cornwell et ses collaborateurs (1982), un taux accru d'incidence de myélosuppression a été associé à la détérioration de la fonction rénale chez les sujets à qui on a administré le médicament par voie intraveineuse sans en avoir adapté la posologie. On doit envisager d'ajuster la posologie chez les patients présentant une dysfonction rénale importante (urée sanguine ≥ 30 mg/dl), et les risques de toxicité de ces patients doivent être suivis de près.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

En raison de l'augmentation du risque de thromboembolie veineuse chez les patientes sous traitement par le chlorhydrate de melphalan en association avec de la lénalidomide et de la prednisone ou en association avec de la 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 devrait passer à une méthode de contraception dite de barrière comme le condom. Le risque de thromboembolie veineuse reste présent pendant 4 à 6 semaines après l'interruption de la prise du contraceptif oral combiné. Étant donné qu'il a été démontré que le chlorhydrate de melphalan cause des dommages aux chromatides ou aux chromosomes chez l'homme, il est recommandé que les hommes qui reçoivent un traitement par le chlorhydrate de melphalan ne conçoivent pas d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement.

- **Fertilité**

Le chlorhydrate de melphalan provoque la suppression de la fonction ovarienne chez les femmes en préménopause, entraînant une aménorrhée chez un nombre significatif de patientes. Des cas de suppression testiculaire réversibles et irréversibles ont également été signalés. Certaines études menées sur des animaux démontrent que le chlorhydrate de melphalan peut causer des effets indésirables sur la spermatogenèse. En raison de la possibilité d'infertilité irréversible des suites du traitement par le chlorhydrate de melphalan, on conseille aux hommes d'envisager une consultation sur la préservation du sperme avant d'entamer le traitement.

Fonction respiratoire

Des cas de fibrose pulmonaire ou de pneumonie interstitielle, y compris des cas de décès, ont rarement été signalés chez les patients traités par le chlorhydrate de melphalan.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité du chlorhydrate de 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 humain. Puisque bon nombre de médicaments le sont et compte tenu des risques d'effets indésirables graves que le chlorhydrate de melphalan présente pour le nourrisson, il y a lieu de décider d'arrêter soit l'allaitement soit l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance de la prise du médicament par la mère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Les recherches cliniques sur le chlorhydrate de melphalan ont permis de n'établir aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. 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, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les renseignements sur les effets indésirables énoncés ci-après sont extraits de données obtenues après avoir administré le chlorhydrate de melphalan en monothérapie par voie orale et par voie intraveineuse selon différents schémas posologiques dans le traitement de diverses affections malignes.

Aucune documentation clinique récente relative à ce produit ne peut être utilisée comme référence pour déterminer la fréquence des effets indésirables. 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-intestinaux : Des effets gastro-intestinaux, tels que des nausées et des vomissements, ont été signalés chez jusqu'à 50 % des patients ayant reçu des doses de chlorhydrate de melphalan par voie intraveineuse. Une diarrhée est survenue une semaine après l'administration d'une dose élevée de chlorhydrate 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 qui limitent la dose chez les patients à qui on a administré des doses élevées de chlorhydrate de melphalan par voie intraveineuse conjointement avec une greffe de moelle osseuse autologue. Un traitement préalable par le cyclophosphamide semble atténuer la gravité des troubles gastro-intestinaux provoqués par de fortes doses de chlorhydrate 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.

Hématologie : L'effet secondaire le plus fréquent est la myélosuppression qui peut entraîner une leucopénie, une thrombopénie 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 peu fréquente à la suite de la perfusion d'un membre.

La fréquence des cas de myélosuppression grave et d'infections, y compris les cas mortels survenant après une myélosuppression, était de loin plus élevée chez les insuffisants rénaux (urée sanguine ≥ 30 mg/dl) que chez les sujets présentant une fonction rénale à qui on a administré le chlorhydrate de melphalan par voie intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Fonction hépatique : Des troubles de la fonction hépatique variant de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique à des manifestations cliniques, telles hépatite et ictère, ont été signalés. Un cas de maladie veino-occlusive a été signalé à la suite d'une forte dose administrée par voie intraveineuse.

L'élévation du taux d'enzymes dans la fonction hépatique est habituellement légère.

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

La toxicité locale consécutive à une perfusion hyperthermique semble s'intensifier à l'augmentation et à la température de la dose ainsi qu'à la durée de la perfusion. Des cas d'atrophie musculaire, de fibrose musculaire, de myalgie et d'élévation du taux de créatinine phosphokinase dans le sang ont été très souvent observés. Le syndrome des loges est également fréquent. Des cas de nécrose musculaire et de rhabdomyolyse ont été signalés à une fréquence inconnue. Survenant chez moins de 1 % des patients, les cas de lésions nerveuses graves ou de lésions des muscles, de réactions graves cutanées, des tissus mous ou de

thrombose artérielle nécessitant l'amputation sont rares.

Les complications systémiques sont peu fréquentes et l'insuffisance médullaire réversible survient chez < 5 % des patients. Les complications de plaies, comme le retard de guérison ou l'infection, surviennent chez 5 à 10 % des patients.

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité aiguës, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez 2,4 % des 425 patients recevant le chlorhydrate de melphalan dans le traitement du myélome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). Ces réactions étaient caractérisées par de l'urticaire, un prurit, un œdème, des éruptions cutanées, et, chez certains patients, une tachycardie, un bronchospasme, une dyspnée et une hypotension. Bien que rare, l'arrêt cardiaque lié à de telles réactions a également été signalé. Il semble que ces patients aient bien répondu à un traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes. On doit cesser le traitement par MELPHALAN FOR INJECTION à l'apparition des signes d'hypersensibilité.

Réactions locales : Le patient peut éprouver une légère douleur et/ou une irritation près ou à proximité du point d'injection après environ la moitié de la perfusion. Cette réaction se résorbe sans traitement moins de quelques heures suivant la fin de la perfusion. Des cas d'ulcération cutanée et de rougeurs au point d'injection ont été signalés ainsi qu'une sensation subjective et transitoire de chaleur et/ou de picotement.

Autres : D'autres réactions ont été signalées : hypersensibilité cutanée, vasculite, alopecie, réaction allergique, fibrose pulmonaire, stomatite, éruption maculopapuleuse et pneumonie interstitielle. Des cas mortels de fibrose pulmonaire ont été rapportés. Des sensations de chaleur ont été signalées à la suite de fortes doses de chlorhydrate de melphalan.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes) : Leucémie myéloïde aiguë ou syndrome myélodysplasique secondaires.

Fonction rénale : Élévation passagère notable du taux d'urée sanguine au début d'un traitement par le chlorhydrate de melphalan chez les patients atteints du myélome et présentant une dysfonction rénale. Une augmentation du taux de créatinine a également été observée.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Comprend l'azoospermie et l'aménorrhée

Affections vasculaires : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions médicament-comportement n'ont pas été établies.

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 (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Acide nalidixique	Entérocolite hémorragique	Chez les enfants, l'acide nalidixique en association avec une forte dose de chlorhydrate de melphalan administrée par voie intraveineuse a causé des décès liés à une entérocolite hémorragique.
Cyclosporine	Insuffisance rénale	Chez les greffés de la moelle osseuse traités par de fortes doses de chlorhydrate de melphalan par voie intraveineuse ayant ensuite reçu la cyclosporine pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte.
Vaccins à virus vivant	Susceptibles de provoquer une infection chez l'hôte immunodéprimé	La vaccination avec des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée chez les sujets immunodéprimés (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-chlorhydrate de melphalan, on a rapporté que l'administration du chlorhydrate de melphalan moins de 24 heures après la dernière administration orale de busulfan peut influencer l'apparition d'effets toxiques.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de melphalan est un agent alkylant du type bis(chloroéthyl)amine. En conséquence, sa cytotoxicité semble être liée proportionnellement 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 :

Les concentrations plasmatiques maximales du chlorhydrate de melphalan (moyenne ± écart-type) chez les patients atteints de myélome ayant reçu des doses de 10 ou 20 mg/m² de chlorhydrate de melphalan par voie intraveineuse ont été respectivement de 1,2 ± 0,4 et 2,8 ± 1,9 mcg/mL. Les résultats des études menées auprès des enfants aussi jeunes que 12 mois étaient similaires aux résultats des adultes.

Distribution :

Le volume de distribution du chlorhydrate de melphalan à l'état d'équilibre est de 0,5 l/kg et correspond environ à la teneur en eau chez l'homme. La pénétration dans le liquide céphalorachidien est faible. Le taux de liaison du chlorhydrate de melphalan aux protéines plasmatiques est compris entre 69 % et 78 %. On a démontré que la liaison aux protéines est linéaire dans la plage des concentrations plasmatiques habituellement atteintes suivant un traitement à doses normales, mais qu'elle peut varier en fonction des concentrations dans 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. De plus, des études sur la liaison du chlorhydrate de melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible attribuable à la réaction d'alkylation avec des protéines plasmatiques. L'interaction avec les immunoglobulines s'est avérée négligeable.

La capacité du chlorhydrate de melphalan à traverser la barrière hémato-encéphalique est limitée. Au cours de deux études, le chlorhydrate de melphalan a été détecté à des concentrations d'environ 10 % de la concentration plasmatique correspondant aux échantillons de liquide céphalorachidien prélevés à la suite de l'administration par voie intraveineuse de fortes doses de chlorhydrate de melphalan.

Métabolisme :

Le chlorhydrate de melphalan est éliminé du plasma principalement par hydrolyse chimique en monohydroxy-melphalan et dihydroxy-melphalan. Outre ces produits d'hydrolyse, aucun autre métabolite de melphalan n'a été observé chez l'être 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 en matière de délai d'atteinte dans le plasma et des concentrations de pointe. 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 un traitement par voie orale et par voie intraveineuse d'une dose bolus unique de 0,6 mg/kg pour chaque voie d'administration. L'aire sous les courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps suivant l'administration orale a été d'environ $61 \pm 26 \%$ (\pm écart-type; 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 du médicament mère était de 101 ± 63 minutes. Chez ces patients, l'excrétion urinaire du médicament mère en 24 heures était de $10 \pm 6 \%$, ce qui laisse supposer que la clairance rénale n'est pas la voie d'élimination principale du médicament 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 de pointe s'est produite dans le plasma au bout de deux heures pour disparaître avec une demi-vie d'environ 160 heures. Chez un patient où le médicament mère (plutôt que le radiomarqueur) a été déterminé, 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 ^{14}C 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 le méthanol n'a été retrouvée sous forme de médicament mère à ce moment.

La dialyse à l'équilibre du melphalan marqué au ^{14}C dans le plasma humain à une température de 37°C (30 mcg de melphalan par ml de plasma) avec à un tampon de phosphate à 0,05 M et un pH de 7,4 a démontré que le carbone 14 demeure non dialysable dans une proportion de 30 % suivant l'atteinte du point d'équilibre à la huitième heure. Il est possible que ces

observations indiquent l'alkylation des protéines plasmatiques par le melphalan.

Élimination :

On a observé une baisse biexponentielle des concentrations plasmatiques du médicament à la suite d'une injection, 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 varient selon les études, les valeurs types d'environ 7 à 9 mL/min/kg (250 à 325 mL/min/m²) ont été observées.

La clairance du chlorhydrate de melphalan peut être réduite en cas d'insuffisance rénale. Une augmentation de l'ASC (p. ex. exposition systémique au chlorhydrate de melphalan) est observée chez les insuffisants rénaux ayant reçu le chlorhydrate de melphalan par l'une ou l'autre voie d'administration. Une étude indique l'augmentation de l'apparition de leucopénie grave chez les patients présentant un taux d'urée sanguine élevé après 10 semaines de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

La pharmacocinétique du chlorhydrate de melphalan administré par perfusion d'un membre en circuit fermé a fait l'objet de plusieurs études par les chercheurs. On constate que les concentrations de chlorhydrate de melphalan diminuent rapidement et d'une manière biexponentielle suivant la circulation du perfusé avec des demi-vies moyennes terminales observées entre 26 minutes (n = 4) et 53 minutes (n = 48). En règle générale, l'exposition systémique au chlorhydrate de melphalan pendant la perfusion d'un membre est très faible. Les concentrations de pointe du chlorhydrate de melphalan obtenues par suite de perfusion en circuit fermé sont habituellement 10 à 100 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques de pointe observées après une thérapie générale à dose normale administrée par voie intraveineuse dans le traitement du myélome multiple.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Poudre sèche : Conserver à température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C), à l'abri de la lumière.

Solution diluée : Stable jusqu'à 50 minutes à 30 °C et 3 heures à 20 °C.

Solution reconstituée : Stable jusqu'à 2 heures à 30 °C

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme tout autre composé toxique, il faut manipuler et préparer la solution de chlorhydrate de melphalan avec prudence. L'exposition accidentelle au médicament peut causer des réactions cutanées. Le port de gants est recommandé. Si la solution de chlorhydrate de

melphalan entre en contact avec la peau ou la muqueuse, laver immédiatement la peau ou la muqueuse avec de l'eau et du savon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

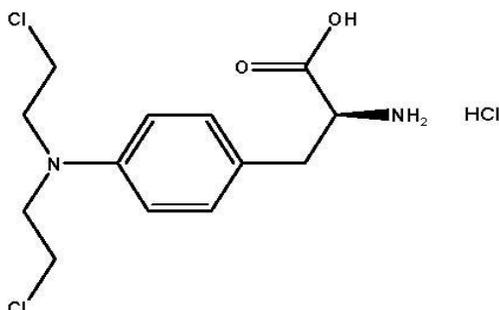
Nom propre : Chlorhydrate de melphalan

Nom chimique :

1. chlorhydrate de 4-bis(2-chloroéthyl)amino-L-phénylalanine;
2. chlorhydrate de p-di(2-chloroéthyl)amino-L-phénylalanine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{19}Cl_3N_2O_2$, 314,66 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre blanche à blanc crème.

pKa :
pKa (le plus acide) 1,29
pKa (le plus basique) 9,51

Solubilité de Melphalan : Pratiquement insoluble dans l'eau. Soluble dans les acides minéraux dilués.

Catégorie thérapeutique : Antinéoplasique

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été approuvée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis 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

On ne dispose d'aucun renseignement sur les effets toxiques aigus du chlorhydrate de melphalan. Cependant, l'administration prolongée (par injection intrapéritonéale) a provoqué des lymphosarcomes et une augmentation, liée à la dose, de tumeurs pulmonaires chez la 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 spécifiques de la maturation des cellules germinales mâles, et a induit des mutations létales dominantes et des translocations héritables dans les cellules germinales post-méiotiques, particulièrement dans les spermatozoïdes 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 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de ALKERAN^{MD} Comprimés à 2 mg, et solution pour injection, 50 mg/fiole, numéro de contrôle de la présentation 261646, Monographie de Produit Aspen Pharmacare Canada Inc. (23 septembre 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr MELPHALAN FOR INJECTION

Melphalan (sous forme de chlorhydrate) pour injection

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **MELPHALAN FOR INJECTION**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **MELPHALAN FOR INJECTION**.

Mises en garde et précautions importantes

MELPHALAN FOR INJECTION doit être prescrit uniquement par un professionnel de la santé qualifié dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des patients prenant MELPHALAN FOR 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.
- **Myélosuppression** : signes et symptômes d'infections (dont la fièvre, les frissons, le mal de gorge, les ulcérations buccales), fatigue, tendance aux ecchymoses, saignement du nez, des gencives ou de la bouche, petits points rouges sur la peau, éruptions cutanées, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres ou du lit unguéal.
- **Troubles pulmonaires causant la mort** : essoufflement qui s'aggrave soudainement, respiration sifflante, endormissement, possiblement accompagné de toux ou de fièvre, respiration douloureuse.
- **Infertilité, tant chez les hommes que chez les femmes.**
- **Anomalies congénitales chez les bébés dont la mère ou le père prenait MELPHALAN FOR INJECTION.**
- **Apparition de nouveaux cancers, autres que le cancer pour lequel vous êtes traité.**

Pourquoi MELPHALAN FOR INJECTION est-il utilisé?

MELPHALAN FOR INJECTION est indiqué chez les adultes pour :

- soulager les symptômes causés par le myélome multiple, un cancer du sang.
- soulager les symptômes causés par le cancer épithélial ovarien non résécable (un type de cancer des ovaires).
- améliorer l'efficacité de la chirurgie dans le traitement du mélanome malin (un type de cancer de la peau).

Comment MELPHALAN FOR INJECTION agit-il?

MELPHALAN FOR INJECTION appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés agents alkylants antinéoplasiques. Ces médicaments agissent en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser et de croître.

Quels sont les ingrédients de MELPHALAN FOR INJECTION?

Ingrédient médicinaux : Chlorhydrate de melphalan.

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, citrate de sodium, eau pour injection, éthanol, povidone et propylèneglycol

MELPHALAN FOR INJECTION est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Injection (produit lyophilisé) : 50 mg/fiole

Ne prenez pas MELPHALAN FOR INJECTION si :

- vous êtes allergique au melphalan, au chlorambucil ou à tout ingrédient contenu dans MELPHALAN FOR INJECTION;
- votre maladie ne répond pas au traitement par MELPHALAN FOR INJECTION;
- vous êtes traité actuellement ou avez été récemment traité par radiothérapie ou chimiothérapie;
- vous avez été récemment traité par des médicaments semblables à MELPHALAN FOR INJECTION;
- votre nombre de neutrophiles et de plaquettes est bas (les neutrophiles et plaquettes sont des cellules sanguines);
- vous allaitez.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir MELPHALAN FOR INJECTION. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes enceinte ou susceptible de le devenir;
- vous avez été vacciné ou envisagez d'être vacciné par un vaccin à virus vivants;
- vous souffrez d'une maladie des reins.

Autres mises en garde à connaître :

On a signalé des cas de nouveaux cancers causés par MELPHALAN FOR INJECTION chez certains patients qui ont été traités par ce médicament. Si vous avez des questions ou des inquiétudes

ou si vous remarquez de nouveaux symptômes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre professionnel de la santé ou anesthésiste que vous prenez MELPHALAN FOR INJECTION.

Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines avant d'entamer le traitement par MELPHALAN FOR INJECTION et avant chaque dose.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MELPHALAN FOR INJECTION :

- acide nalidixique, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'organe chez les personnes ayant subi une greffe d'organe.
- busulfan
- vaccination par des vaccins à virus vivants.

Comment prendre MELPHALAN FOR INJECTION :

MELPHALAN FOR INJECTION pour injection vous sera administré par un médecin ou un membre du personnel infirmier spécialement formé. On utilisera une des deux méthodes suivantes :

- avec une aiguille, directement dans une veine (i.v.), ou
- dans une artère (perfusion intra-artérielle)

Posologie habituelle chez l'adulte :

Votre professionnel de la santé décidera de votre posologie d'après votre poids et votre taille. Votre posologie peut changer selon votre réponse au traitement et les résultats de vos analyses sanguines.

Manifestations thromboemboliques

Vous devriez recevoir un traitement prophylactique contre la thromboembolie veineuse pendant au moins les 5 premiers mois de traitement par le melphalan, surtout si vous présentez d'autres facteurs de risques thrombotiques. Votre médecin décidera des mesures à prendre après avoir soigneusement évalué vos facteurs de risque sous-jacents.

Si vous présentez toute manifestation thromboembolique, avisez votre médecin

immédiatement, car vous devrez cesser votre traitement par le melphalan et une anticoagulothérapie classique devra être entamée. Une fois que les manifestations thromboemboliques auront été prises en charge, votre médecin décidera si vous devriez reprendre le traitement d'association par le melphalan avec de la lénalidomide et de la prednisone ou de la thalidomide et de la prednisone ou de la dexaméthasone. Vous devriez poursuivre l'anticoagulothérapie pour la durée du traitement par le melphalan.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MELPHALAN FOR 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 FOR INJECTION, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

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

Lorsque vous recevez MELPHALAN FOR INJECTION, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Chez la femme, les règles peuvent cesser
- Chez l'homme, la production de sperme peut être réduite ou arrêtée
- Nausée, vomissements, diarrhée
- Ulcères ou aphtes buccaux
- Perte des cheveux
- Éruption cutanée et/ou démangeaisons
- Douleur et/ou irritation légère au point d'injection de MELPHALAN FOR INJECTION
- Bouffées congestives, sensation de chaleur et/ou picotement
- Douleur musculaire, perte de masse musculaire ou formation de tissu cicatriciel

MELPHALAN FOR INJECTION peut fausser les résultats d'analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Myélosuppression : signes et symptômes d'infections (dont fièvre, frissons, mal de gorge, ulcérations buccales), fatigue, tendance aux ecchymoses, saignement du nez, des gencives ou de la bouche, petits points rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et du lit unguéal.		X	
FRÉQUENT			
Syndrome du compartiment : douleur, pâleur de la peau, engourdissement, picotement et faiblesse ou paralysie dans la jambe ou le bras où MELPHALAN FOR INJECTION a été injecté		X	
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			X

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles du foie : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		X	
Troubles pulmonaires (pneumopathie interstitielle, pneumonite) : mortels avec soudaine aggravation de l'essoufflement, respiration sifflante, endormissement, possiblement accompagné de toux ou de fièvre, respiration douloureuse			X
Réaction au point d'injection : graves lésions des muscles ou des nerfs, douleur, rougeur, inflammation, sensibilité au toucher, ulcères ou infection au point d'injection pouvant entraîner une amputation			X
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Grave dégradation musculaire (rhabdomyolyse) : faiblesse musculaire, fatigue, endolorissement, ecchymoses, fièvre, uriner peu ou pas du tout, urine de la couleur du thé			X

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 consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou
- Téléphonant sans frais 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 FOR INJECTION (poudre ou agglomération de poudre) doit être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).
- Garder à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MELPHALAN FOR INJECTION :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Vous pourriez vouloir consulter de nouveau ce dépliant. **Ne la jetez donc pas** avant d'avoir fini 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 09 juin 2023