MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]ALKERAN[MD]

Melphalan

Comprimés à 2 mg, voie orale

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

Norme du fabricant, BP

Agent antinéoplasique

Aspen Pharmacare Canada Inc.

201 - 2030 Bristol Circle

Oakville, ON, L6H 0H2

Date d'approbation initiale :
Le 31 décembre 1964

Date de révision :
Le 02 janvier 2025

N° de contrôle de la présentation : 285163

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	08/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07/2024

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE ..... Error! Bookmark not defined.

TABLE DES MATIÈRES ..... Error! Bookmark not defined.

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 Considération posologique 5

4.2 Posologie recommandée et modification posologique 5

4.3 Reconstitution 7

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 8

5. SURDOSAGE 8

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Femmes enceintes 12

7.1.2 Mères qui allaitent 12

7.1.3 Enfants 12

7.1.4 Personnes âgées 13

8. EFFETS INDÉSIRABLES 13
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament 13
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
9.3 Interactions médicament-comportement 15
9.4 Interactions médicament-médicament 13
9.5 Interactions médicament-aliment 13
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 13
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 13
10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
10.1 Mode d'action 16
10.3 Pharmacocinétique 16
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 18
12. DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 19
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 19
14. ESSAIS CLINIQUES 19
15. MICROBIOLOGIE 19
16. TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE 19
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 21
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

ALKERAN[MD] (melphalan) est indiqué dans les cas suivants :

- traitement palliatif du myélome multiple;
- palliation du cancer de l'épithélium ovarien non résécable;
- ALKERAN[MD] pour injection a été administré par perfusion hyperthermique d'un membre isolé comme adjuvant à la chirurgie dans le traitement du mélanome malin. Cependant, aucune étude prospective contrôlée ou non contrôlée n'a été réalisée pour évaluer la posologie et son lien avec la maladie 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 d'ALKERAN est approuvé chez les personnes âgées. On doit toutefois user de prudence en matière de posologie (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement de la dose et 7.1.4 Personnes âgées).

2. CONTRE-INDICATIONS

ALKERAN[MD] 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 la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.
- Chez les patients dont la maladie a démontré une résistance à cet agent.
- 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 Hématologique).
- En concomitance avec une radiothérapie.
- Les mères qui allaitent (voir 7.1.2 Allaitement).

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

ALKERAN[MD] (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 au melphalan sont les suivants :

- réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie (voir 7 Immunologie);
- myélosuppression (voir 7 Hématologie);
- toxicité pulmonaire (voir 7 Fonction respiratoire et 5 SURDOSAGE);
- infertilité (voir 7 Fonction sexuelle-reproduction);
- affections malignes secondaires (voir 7 Carcinogenèse et mutagenèse);
- mutagénicité et tératogénicité (voir 7 Carcinogenèse 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 Hématologique).
- La prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 7 Fonction rénale).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Orale

Myélome multiple :

La dose habituelle administrée par voie orale est de 6 mg (3 comprimés) par jour. La dose quotidienne totale peut être administrée en une seule fois. Elle est ajustée, au besoin, en fonction des résultats d'un hémogramme hebdomadaire. À la suite d'un traitement de 2 à 3 semaines, il est suggéré de cesser le médicament pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, au cours desquelles on doit surveiller attentivement les paramètres sanguins. Une dose d'entretien quotidienne de 2 mg peut être instaurée dès qu'une augmentation de la numération leucocytaire et plaquettaire est observée. Puisque les concentrations plasmatiques de melphalan suivant la prise orale varient d'un patient à l'autre, plusieurs chercheurs recommandent d'augmenter avec prudence la dose de melphalan jusqu'à l'apparition de certains signes de myélosuppression, dans le but d'atteindre l'effet thérapeutique optimal du médicament.

D'autres schémas posologiques ont été utilisés par différents chercheurs. Par exemple, Osserman et Takatsuki ont utilisé un traitement initial de 10 mg/jour pendant 7 à 10 jours. Ils ont observé une suppression maximale du nombre de leucocytes et des plaquettes en moins de 3 à 5 semaines et une rémission dans les 4 à 8 semaines. Un traitement d'entretien continu de 2 mg/jour est instauré dès que le

nombre de leucocytes est supérieur à 4 x 10^9/l et que le nombre de plaquettes est supérieur à 100 x 10^9/l. La posologie est ajustée à entre 1 et 3 mg selon les résultats hématologiques. Il est souhaitable de conserver, dans une certaine mesure, l'état myélosuppressif pour ainsi assurer une numération leucocytaire entre 3 et 3,5 x 10^9/l.

Quant à Hoogstraten et ses collaborateurs, ils ont instauré le traitement en commençant par une dose de 0,15 mg/kg/jour pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 14 jours, laquelle peut aller jusqu'à 5 à 6 semaines. Un traitement d'entretien est amorcé dès qu'il est possible d'observer une augmentation de la numération leucocytaire et plaquettaire. La dose d'entretien est de 0,05 mg/kg/jour ou moins et sera ajustée en fonction de la numération globulaire.

On dispose de certaines données suggérant qu'entre le tiers et la moitié des patients atteints du myélome multiple répondent favorablement à l'administration par voie orale du médicament.

Il convient de souligner ici que la réponse au traitement peut être très progressive et s'échelonner sur plusieurs mois; il importe donc que le patient reçoive un traitement répété ou continu, puisqu'une lente amélioration peut être observée sur plusieurs mois et que les bienfaits optimaux ne soient pas obtenus si le traitement est abandonné prématurément.

Cancer épithélial de l'ovaire :
Un schéma posologique couramment utilisé dans le traitement du carcinome ovarien est l'administration de melphalan à une dose orale quotidienne de 0,2 mg/kg pendant 5 jours consécutifs. Ce traitement doit être renouvelé toutes les 4 à 5 semaines, selon la réponse hématologique.

Intraveineux

Myélome multiple :

La dose habituelle administrée par voie intraveineuse est de 16 mg/m^2. On doit envisager une réduction allant jusqu'à 50 % de la dose chez les insuffisants rénaux (azote uréique sanguin ≥ 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 le 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 formule sanguine 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 perfusât 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, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de fonctions hépatique, rénale ou cardiaque réduites et de maladies ou de pharmacothérapies concomitantes.

4.3 Reconstitution

ALKERAN[MD] 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 stérilisée (calibre 20 ou aiguille au diamètre plus large) et d'une seringue. 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 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 fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

La stabilité de la solution ALKERAN[MD] pour 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 ALKERAN[MD] pour 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 infusion au chlorure de sodium à 0,9 % p/v doit être utilisée. Les solutions diluées à une concentration entre 0,1 mg/ml et 0,45 mg/ml dans une infusion de chlorure de sodium à 0,9 % 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 ALKERAN[MD] pour injection, comme il en est indiqué, 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

Un surdosage aussi élevé que 290 mg/m^2 entraînant le décès a été signalé. On a signalé également le cas d'un enfant ayant survécu à un surdosage de 254 mg/m^2 traité par une thérapie de soutien habituelle. Les effets immédiats sont une nausée sévère et des vomissements. Les effets moins fréquents observés sont une diminution de l'état de conscience, des convulsions, une paralysie musculaire et des effets cholinergiques. De fortes doses (>100 mg/m^2) produisent de sévères mucosites buccales, stomatites, colites, diarrhées et hémorragies du tractus gastro-intestinal. Une élévation du taux d'enzyme hépatique et la maladie veino-occlusive ne surviennent que rarement. Bien que rares, des cas de néphrotoxicité et de syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte ont été signalés. Le principal effet toxique est une myélosuppression entraînant une leucopénie, une thrombocytopénie 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 par 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, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/ 2 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, hydroxypropylméthyl cellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol 400 et dioxyde de titane
Perfusion intraveineuse et intra-artérielle	Injection/ 50 mg/fiole	Éthanol, acide chlorhydrique (pour contrôler le pH), povidone, propylèneglycol, citrate de sodium, eau pour injection.

ALKERAN^{MD} (melphalan) pour injection (lyophilisé) à 50 mg :

Fiole de melphalan à 50 mg sous forme de chlorhydrate. ALKERAN[MD] pour injection est offert en emballage à 2 composantes, soit une fiole contenant une poudre lyophilisée et une fiole de solvant-diluant. Le bouchon n'est pas composé de latex de caoutchouc naturel.

Chaque fiole d'ALKERAN[MD] contient l'équivalent de 50 mg de melphalan, sous forme de chlorhydrate, une poudre lyophilisée stérile blanche à blanc crème.

Solvant-diluant pour ALKERAN[MD] pour injection :

Fiole de 10 ml.

Comprimés

Comprimé à 2 mg, pelliculé, blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant l'inscription « A » sur un côté et « GX EH3 » sur l'autre. Les comprimés ALKERAN[MD] sont offerts en flacons de 50.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

ALKERAN[MD] 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 ALKERAN[MD] 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 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 sujets insuffisants rénaux recevant le melphalan par voie intraveineuse (voir 7 Hématologie et Fonction rénale).

Carcinogenèse et mutagenèse

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 alcoylants (incluant le 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 les patients ayant reçu le melphalan (et autres agents alcoylants) suggèrent que le risque de leucémogenèse augmente en fonction de la durée du traitement et de la dose cumulée. Selon une étude, le risque cumulatif sur 10 ans de développer une leucémie aiguë ou un syndrome myéloprolifératif à la suite d'un traitement par le melphalan est de 19,5 % pour des doses cumulées 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 melphalan était inférieur à 2 % pour les doses cumulées 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 bénéfice thérapeutique potentiel du traitement par le melphalan contre le 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, à 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 une détection précoce du cancer et instaurer le traitement au besoin.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines
La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

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 ALKERAN^{MD} pour 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 d'ALKERAN^{MD}. Une numération plaquettaire inférieure à 50 x 10^9/l ou une numération absolue de neutrophiles inférieure à 0,5 x 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 réduire la toxicité.

Dans le cas où le nombre de globules blancs diminuerait sous le seuil de 3 x 10^9/l ou la numération plaquettaire serait inférieure à 100 x 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 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 sévères chez les insuffisants rénaux (azote uréique sanguin ≥ 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, 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 initier 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 de melphalan en association avec le lénalidomide et la prednisone ou avec le 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 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 de solutions de remplissage, vasopresseurs, corticostéroïdes ou antihistaminiques, selon les recommandations du médecin.

L'immunisation par vaccin vivant peut causer une infection chez l'hôte immunodéprimé. Par conséquent, l'immunisation par 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 melphalan a été positivement associée au degré d'insuffisance rénale suivant l'une ou l'autre voie d'administration. Dans 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 (azote uréique sanguin ≥ 30 mg/dl), et les risques de toxicité de ces patients doivent être suivis de près.

L'utilisation de fortes doses de melphalan peut potentiellement causer des lésions rénales aiguës chez des patients, surtout ceux avec une insuffisance rénale sous-jacente.

Santé reproductive – Potentiel des hommes et des femmes

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 devrait passer à une méthode de contraception dite de barrière comme le condom. Le risque de thromboembolie veineuse reste présent pour 4 à 6 semaines après l'interruption de la prise du contraceptif oral combiné.

Étant donné qu'il a été démontré que le melphalan cause des dommages aux chromatides ou aux chromosomes chez l'homme, il est recommandé que les hommes qui reçoivent un traitement par le melphalan n'engendrent pas d'enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement.

À l'instar de tout traitement cytotoxique, les patients, hommes et femmes, qui prennent du melphalan devraient utiliser une méthode contraceptive fiable et efficace pour une période de six mois, après la fin du traitement.

La décision finale concernant une période de contraception additionnelle doit être prise par le médecin et/ou le patient.

- **Fertilité**
  Le 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 melphalan peut causer des effets indésirables sur la spermatogénèse. En raison de la possibilité de d'infertilité irréversible des suites du traitement par le 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 pneumonie interstitielle, y compris des cas de décès, ont rarement été signalés chez les patients traités par ALKERAN[MD].

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 avantages escomptés l'emportent sur les risques éventuels.

7.1.2 Mères 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 des risques d'effets indésirables graves que le 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 ALKERAN[MD] 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 médicaux (voir 7 Fonction rénale).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Les renseignements sur les effets indésirables énoncés ci-après sont extraits de données obtenues après avoir administré ALKERAN[MD] (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 la nausée et les vomissements, ont été signalés chez 30 % des patients ayant reçu des doses orales classiques d'ALKERAN[MD] et chez jusqu'à 50 % des patients ayant reçu des doses d'ALKERAN[MD] par voie intraveineuse. Une diarrhée est semblée survenir 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 qui limitent la dose chez les patients à qui on a administré des doses élevées de melphalan par voie intraveineuse conjointement avec une transplantation de moelle osseuse autologue. Un traitement préalable par le cyclophosphamide semble atténuer 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.

Hématologie : L'effet indésirable le plus courant est la myélosuppression qui peut entraîner 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 sévère et d'infections, y compris les cas mortels survenant après une myélosuppression, était de loin plus élevée chez les insuffisants rénaux (azote uréique sanguin ≥ 30 mg/dl) que chez les sujets présentant une fonction rénale à qui on a administré le melphalan par voie intraveineuse (voir 7 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 d'ALKERAN[MD] pour injection.

La réaction 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 mortification 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 sévères cutanées, des tissus mous ou de thrombose artérielle nécessitant l'amputation sont rares.

Les complications systémiques sont rares 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 allergiques aiguës, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez 2,4 % des 425 patients recevant ALKERAN[MD] pour injection dans le traitement du myélome (voir 7 Fonction immunitaire). Ces réactions étaient caractérisées par des symptômes tels que prurit, éruption cutanée, urticaire, œdème et, chez certains patients, tachycardie, bronchospasmes, dyspnée et hypotension artérielle. 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 le melphalan à l'apparition des signes d'hypersensibilité.

Réactions locales : Le patient peut éprouver une légère douleur ou irritation près ou à proximité du point d'injection suivant environ la moitié de la perfusion, une réaction qui 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 ou de picotement.

Autres : D'autres réactions ont été signalées : hypersensibilité cutanée, angéite, alopécie, réactions allergiques, 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 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 melphalan chez les patients atteints du myélome et présentant une dysfonction rénale. Une augmentation du taux de créatinine a également été observée. Des lésions rénales aiguës ont été signalées surtout chez les patients atteints de comorbidités affectant la fonction rénale et l'emploi concomitant de médicaments avec un potentiel néphrotoxique.

Affection des organes de reproduction 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 (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/ commun	Effets	Commentaire clinique
Acide nalidixique	Entérocolite hémorragique	Chez les enfants, l'acide nalidixique en association avec une forte dose de melphalan administrée par voie intraveineuse a causé plusieurs décès liés à une entérocolite hémorragique.
Cyclosporine	Insuffisance rénale	Chez les greffés de la moelle osseuse traités par de fortes doses de melphalan par voie intraveineuse ayant ensuite reçu la cyclosporine pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte.
Vaccins à virus vivants	Susceptibles de provoquer une infection chez l'hôte immunodéprimé	La vaccination avec des vaccins à virus vivants 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-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 par voie orale de comprimés de melphalan immédiatement suivant l'ingestion de nourriture a retardé le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales et réduit l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps dans une proportion de 39 à 54 % (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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

ALKERAN^{MD} (melphalan) est un agent alcoylant du type bis(chloroéthyl)amine. Comme résultat, 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 alcoylants bifonctionnels, le médicament est actif à la fois contre les cellules tumorales au repos et les tumeurs qui se divisent rapidement.

10.2 Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption du melphalan administré par voie orale varie grandement à la fois en matière de retard d'atteinte dans le plasma et des concentrations plasmatiques maximales. Selon les études, la biodisponibilité absolue moyenne du melphalan varie entre 56 et 85 %.

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

L'administration orale de comprimés de melphalan immédiatement suivant l'ingestion de nourriture a causé le retard d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales et la réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps variant entre 39 et 54 % (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Distribution :

Le volume de distribution du 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 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 melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible attribuable à la réaction d'alcoylation avec des protéines plasmatiques. L'interaction avec les immunoglobulines s'est avérée négligeable.

La capacité du melphalan à traverser la barrière hématoencéphalique est limitée. Au cours de deux études, le 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 melphalan.

Métabolisme :

Le 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 ± 26 % (± 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 ± 6 %, suggérant ainsi 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 carbon14 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 µg de melphalan par ml de plasma) avec 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'alcoylation 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/m^2) ont été observées.

La clairance du melphalan peut être réduite en cas d'insuffisance rénale. Une augmentation de l'ASC (p. ex. exposition systémique au melphalan) est observée chez les insuffisants rénaux ayant reçu le 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 uréique sanguin élevé après 10 semaines de traitement (voir 7 Hématologie).

La pharmacocinétique du melphalan administré par perfusion d'un membre en circuit fermé a fait l'objet de nombre d'études par les chercheurs. On constate que les concentrations de melphalan diminuent rapidement et d'une manière biexponentielle suivant la circulation du perfusat avec des demi-vies moyennes terminales observées entre 26 min (n=4) et 53 min (n=48). En règle générale, l'exposition systématique au melphalan pendant la perfusion d'un membre est très faible. Les concentrations de pointe du 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 TRAITEMENT

Comprimé : Doit être réfrigéré à une température entre 2 °C et 8 °C.

Injection : Entreposé à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

12. DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

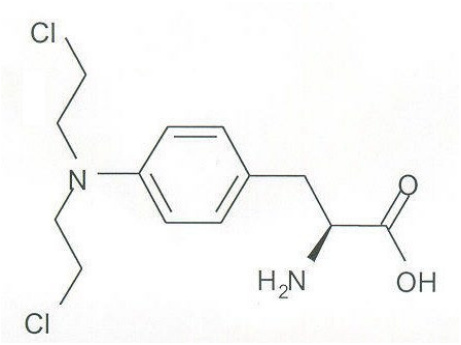
Substance pharmaceutique

Nom propre : melphalan

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

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

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc crème se liquéfiant à la décomposition à une température d'environ 175 °C. Soluble dans l'éthanol et le propylèneglycol, il est pratiquement insoluble dans l'eau.

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 exigé 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 d'ALKERAN[MD] (melphalan). Cependant, l'administration prolongée (par voie 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 du système reproducteur et du développement fœtal :

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 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrALKERAN[MD]

comprimés de melphalan

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ALKERAN 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ALKERAN**.**

Mises en garde et précautions importantes

ALKERAN 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 ALKERAN :

- **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, éruption cutanée, 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 ALKERAN.**
- **Apparition de nouveaux cancers, autres que le cancer pour lequel vous êtes traité.**

Pour quoi ALKERAN est-il utilisé?

ALKERAN (comprimés de melphalan) est indiqué chez les adultes :

- pour soulager les symptômes causés par le myélome multiple, un cancer du sang.
- pour soulager les symptômes causés par le cancer épithélial ovarien non résécable (un type de cancer des ovaires).

Comment ALKERAN agit-il?

ALKERAN 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 des comprimés d'ALKERAN?

Ingrédient médicinal : melphalan.

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, hydroxypropylméthyl cellulose,

stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol 400 et dioxyde de titane

ALKERAN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de 2 mg

Ne prenez pas ALKERAN si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALKERAN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- 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 :

- **Développement de nouveaux cancers**
  - On a signalé des cas de nouveaux cancers causés par ALKERAN 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.

- **Grossesse et contraception**

  Patientes (femmes)
  - Si vous êtes enceinte ou si vous êtes apte à procréer, vous devriez discuter des risques spécifiques avec votre professionnel de la santé.
  - Évitez de tomber enceinte pendant le traitement par ALKERAN. Celui-ci pourrait nuire à l'enfant à naître.
  - Vous devriez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ALKERAN. Poursuivez l'emploi d'un contraceptif pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, ou selon les recommandations de votre professionnel de la santé.
  - Si vous prenez des pilules anticonceptionnelles par voie orale, vous pourriez devoir passer à une autre méthode de contraception pour réduire le risque de caillots de sang dans une veine (thromboembolie veineuse). Parlez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraceptions qui pourraient mieux vous convenir.
  - Informez votre professionnel de la santé sur le champ si vous tombez enceinte ou si vous prévoyez possiblement une grossesse pendant le traitement par ALKERAN.

  Patients (hommes)

  - Évitez de procréer pendant le traitement par ALKERAN et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

- Vous devriez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ALKERAN. Poursuivez l'emploi d'une méthode de contraception pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, ou selon les recommandations de votre professionnel de la santé.
- Informez votre professionnel de la santé sur le champ si votre partenaire tombe enceinte pendant le traitement par ALKERAN.

- **Fertilité**
  - ALKERAN pourrait affecter votre capacité d'avoir un enfant. Si vous avez des inquiétudes à ce sujet, discutez-en avec votre professionnel de la santé.

- **Chirurgie**
  - Si vous devez subir une chirurgie, informez votre professionnel de la santé ou anesthésiste que vous prenez ALKERAN.

- **Examens et tests**
  - Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines avant d'entamer le traitement par ALKERAN et avant chaque dose.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ALKERAN :

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

Comment prendre ALKERAN :

- Vous devez prendre les comprimés ALKERAN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Si vous n'êtes pas certain de la quantité de comprimés à prendre ainsi que la fréquence de la prise, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.
- Avalez vos comprimés entiers avec un peu d'eau.
- NE PAS briser, écraser ou croquer les comprimés.

Dose habituelle pour adultes :

Votre médecin vous indiquera combien de comprimés prendre et à quel moment vous devez les prendre. Selon votre réponse au médicament et les résultats de vos analyses sanguines, il est possible que votre posologie soit ajustée.

Manifestations thromboemboliques

- Vous devriez recevoir un traitement prophylactique contre la thromboembolie veineuse (caillots de sang dans une veine) pendant au moins les 5 premiers mois de traitement par le melphalan, surtout si vous présentez d'autres facteurs de risques thrombotiques. Votre professionnel de la santé décidera des mesures à prendre après

avoir soigneusement évalué vos facteurs de risque sous-jacents.

- Votre professionnel de la santé mettra fin à votre traitement par ALKERAN si vous présentez des caillots sanguins pendant votre traitement. Si vous présentez des symptômes de caillots sanguins, avisez votre professionnel de la santé sans tarder.
- Si on met fin à votre traitement par ALKERAN, votre professionnel de la santé :
  - vous traitera par des anticoagulants (médicaments qui préviennent les caillots sanguins). Vous pourriez devoir continuer de prendre les anticoagulants pendant le traitement par ALKERAN.
  - vous dira à quel moment vous pourrez recommencer à prendre ALKERAN en association avec d'autres médicaments.

Surdosage :

Si vous pensez qu'on vous a administré, à vous ou à une personne que vous soignez, une trop grande quantité d'ALKERAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous oubliez de prendre une dose, informez-en votre professionnel de la santé le plus tôt possible. Ne doublez pas la dose à la prochaine prise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALKERAN?

Les suivants ne constituent pas tous les effets secondaires possibles avec la prise d'ALKERAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- 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 buccales
- Perte des cheveux
- Éruption cutanée et/ou démangeaisons
- Bouffées congestives

ALKERAN peut fausser les résultats d'analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment propice aux analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
TRÈS FRÉQUENT			
Myélosuppression : signes et symptômes d'infections (dont fièvre, frissons, mal de gorge, ulcérations buccales), fatigue,		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
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.			
RARE			
Réaction allergique : Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire, battements de cœur rapides			X
Troubles du foie : jaunissement des blancs des yeux ou de la peau, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit		X	
Troubles pulmonaires (pneumonie interstitielle ou inflammatoire) : mortels avec soudaine aggravation de l'essoufflement, respiration sifflante, endormissement, possiblement accompagné de toux ou de fièvre, respiration douloureuse			X
INCONNU			
Troubles rénaux : lésions rénales aiguës (graves problèmes rénaux), confusion, démangeaisons et éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, uriner moins ou pas du tout, gain pondéral.		X	

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

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation de produits de santé 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 vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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.

Entreposage :

- Entreposer les comprimés ALKERAN au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ALKERAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié 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.aspenpharma.ca, ou peut être obtenu en appelant le 1 844 330-1213.

Ce dépliant a été rédigé par Aspen Pharmacare Canada Inc.

Dernière révision : le 2 janvier 2025

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^{Pr}ALKERAN^{MD}

melphalan pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ALKERAN 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ALKERAN**.**

Mises en garde et précautions importantes

ALKERAN 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 ALKERAN :

- **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, 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 ALKERAN.**
- **Apparition de nouveaux cancers, autres que le cancer pour lequel vous êtes traité.**

Pour quoi ALKERAN^{MD} est-il utilisé?

ALKERAN (melphalan pour injection) est utilisé 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 ALKERAN agit-il?

ALKERAN 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 d'ALKERAN?

Ingrédient médicinal : melphalan (sous forme de chlorhydrate).

Ingrédients non médicinaux : éthanol, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), povidone, propylèneglycol, citrate de sodium et eau pour injection.

ALKERAN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Poudre pour solution injectable : 50 mg/fiole

Ne prenez pas ALKERAN si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALKERAN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- 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 :

- **Développement de nouveaux cancers**
  - On a signalé des cas de nouveaux cancers causés par ALKERAN 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.

- **Grossesse et contraception**

Patientes (femmes)

- Si vous êtes enceinte ou si vous êtes apte à procréer, vous devriez discuter des risques spécifiques avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de tomber enceinte pendant le traitement par ALKERAN. Celui-ci pourrait nuire à l'enfant à naître.
- Vous devriez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ALKERAN. Poursuivez l'emploi d'un contraceptif pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, ou selon les recommandations de votre professionnel de la santé.
- Si vous prenez des pilules anticonceptionnelles par voie orale, vous pourriez devoir passer à une autre méthode de contraception pour réduire le risque de caillots de sang dans une veine (thromboembolie veineuse). Parlez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraceptions qui pourraient mieux vous convenir.
- Informez votre professionnel de la santé sur le champ si vous tombez enceinte or si vous prévoyez possiblement une grossesse pendant le traitement par ALKERAN.

Patients (hommes)

- Évitez de procréer pendant le traitement par ALKERAN et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Vous devriez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ALKERAN. Poursuivez l'emploi d'une méthode de contraception pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement, ou selon les recommandations de votre professionnel de la santé.
- Informez votre professionnel de la santé sur le champ si votre partenaire tombe enceinte pendant le traitement par ALKERAN.

- **Fertilité**
  - ALKERAN pourrait affecter votre capacité à enfanter. Si vous avez des inquiétudes à ce sujet, discutez-en avec votre professionnel de la santé.

- **Chirurgie**
  - Si vous devez subir une chirurgie, informez votre professionnel de la santé ou anesthésiste que vous prenez ALKERAN.

- **Examens et tests**
  - Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines avant d'entamer le traitement par ALKERAN et avant chaque dose.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ALKERAN :

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

Comment prendre ALKERAN :

ALKERAN 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)

Dose habituelle pour adultes :

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

Manifestations thromboemboliques

- Vous devriez recevoir un traitement prophylactique contre la thromboembolie veineuse (caillots de sang dans une veine) pendant au moins les 5 premiers mois de traitement par le

melphalan, surtout si vous présentez d'autres facteurs de risques thrombotiques. Votre professionnel de la santé décidera des mesures à prendre après avoir soigneusement évalué vos facteurs de risque sous-jacents.

- Votre professionnel de la santé mettra fin à votre traitement par ALKERAN si vous présentez des caillots sanguins pendant votre traitement. Si vous présentez des symptômes de caillots sanguins, avisez votre professionnel de la santé sans tarder.
- Si on met fin à votre traitement par ALKERAN, votre professionnel de la santé :
  - vous traitera par des anticoagulants (médicaments qui préviennent les caillots sanguins). Vous pourriez devoir continuer de prendre les anticoagulants pendant le traitement par ALKERAN.
  - vous dira à quel moment vous pourrez recommencer à prendre ALKERAN en association avec d'autres médicaments.

Surdosage :

Si vous pensez qu'on vous a administré, à vous ou à une personne que vous soignez, une trop grande quantité d'ALKERAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir une dose d'ALKERAN, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALKERAN?

Les suivants ne constituent pas tous les effets secondaires possibles avec la prise d'ALKERAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- 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 buccales
- Perte des cheveux
- Éruption cutanée et/ou démangeaisons
- Douleur et/ou irritation légère au point d'injection d'ALKERAN
- Bouffées congestives
- Douleur musculaire, perte de masse musculaire ou cicatrisation musculaire

ALKERAN peut fausser les résultats d'analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment propice aux analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**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 ALKERAN a été injecté		X	
RARE			
Réaction allergique : Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire, battements de cœur rapides			X
Troubles du foie : jaunissement des blancs des yeux ou de la peau, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit		X	
Troubles pulmonaires (pneumonie interstitielle ou inflammatoire) : 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,			X

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement**
	Uniquement si l'effet est sévère	**Dans tous les cas**	
inflammation, sensibilité au toucher, ulcères ou infection au point d'injection pouvant entraîner une amputation.			
INCONNU :			
Rhabdomyolyse (grave dégradation musculaire) **:** faiblesse musculaire, fatigue, endolorissement, ecchymoses, fièvre, uriner peu ou pas du tout, urine couleur thé			X
Troubles rénaux : lésions rénales aiguës (graves problèmes rénaux), confusion, démangeaisons et éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, uriner moins ou pas du tout, gain pondéral.		X	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation de produits de santé 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 vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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.

Entreposage :

- ALKERAN pour injection doit être entreposé à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C).
- Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ALKERAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié 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.aspenpharma.ca, ou peut être obtenu en appelant le 1 844 330-1213.

Ce dépliant a été rédigé par Aspen Pharmacare Canada Inc.

Dernière révision : le 2 janvier 2025

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.