

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 30/05/2013

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Melphalan ..... 2,00  
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Myélome multiple.
- Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés.
- Carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie dépend du protocole thérapeutique appliqué au malade et tient compte de l'indication et des éventuelles thérapeutiques associées. La posologie quotidienne doit être fractionnée en plusieurs prises. La prise 15 à 30 minutes avant un repas est préférable.

Il n'y a pas de preuve qu'un traitement continu soit plus ou moins efficace qu'un traitement discontinu.

#### • Myélome multiple:

En association avec 40 mg par jour de prednisone: 0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours, en dose fractionnée. Le traitement est repris toutes les 4 à 6 semaines.

La prolongation du traitement au-delà d'un an chez le sujet répondeur n'améliore pas les résultats.

#### • Adénocarcinome ovarien:

Cures de 0,2 mg/kg/j pendant 5 jours, renouvelées toutes les 4 et 8 semaines, en fonction de la numération sanguine.

#### • Stade avancé du carcinome du sein:

0,15 mg/kg de poids corporel par jour ou 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant 4 à 6 jours, à renouveler toutes les 6 semaines. La posologie sera diminuée en cas d'apparition de myélotoxicité.

#### **Chez le sujet insuffisant rénal:**

La clairance d'ALKERAN, bien que variable, est diminuée chez l'insuffisant rénal. Les données de pharmacocinétique disponibles ne justifient pas une réduction de posologie chez ces patients. Néanmoins, par prudence, une diminution de la posologie initiale peut être envisagée jusqu'à ce que la tolérance au traitement soit établie.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au melphalan ou à l'un des constituants.
- Femme enceinte ou qui allaite: [voir rubrique 4.6](#).

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

ALKERAN est un agent cytotoxique A N'UTILISER QUE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN PRATICIEN EXPERIMENTE.

##### **Surveillance du traitement:**

En raison de l'effet myélosuppresseur d'ALKERAN, une surveillance étroite de l'hémogramme s'impose et la posologie devra être adaptée si nécessaire, pour éviter les risques d'hypoplasie médullaire profonde ou d'aplasie médullaire irréversible. La cytopénie pouvant continuer à s'aggraver après l'arrêt du traitement, celui-ci sera temporairement interrompu dès la survenue d'une leucopénie ou d'une thrombopénie profonde.

ALKERAN doit être utilisé avec précaution chez les patients récemment traités par la radiothérapie ou par chimiothérapie cytostatique (risque de majoration de l'effet cytopéniant).

##### **Insuffisance rénale:**

Une insuffisance médullaire marquée pouvant être observée chez l'insuffisant rénal, une surveillance étroite de ces patients est donc nécessaire.

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

##### ***Associations déconseillées***

**+ Ciclosporine, tacrolimus** (par extrapolation à partir de la ciclosporine)

Détérioration importante de la fonction rénale (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

##### ***Associations à prendre en compte***

**+ Vaccins vivants atténués**

Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, des précautions contraceptives adéquates doivent être conseillées lors d'un traitement par ALKERAN.

L'utilisation d'ALKERAN devra être autant que possible évitée durant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Le bénéfice du traitement devra dans chaque cas, être évalué en fonction du risque potentiel encouru par le fœtus.

L'allaitement est déconseillé en cours de traitement.

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

##### • Effets hématologiques:

L'incidence des leucémies aiguës est accrue chez les sujets traités au long cours par des produits alkylants tels que l'ALKERAN.

L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie.

Quelques rares cas d'anémie hémolytique après traitement par ALKERAN ont été rapportés.

##### • Effets gastro-intestinaux:

Troubles digestifs tels que nausées, vomissements, plus rarement diarrhées et stomatites.

- **Réactions allergiques:**

De rares cas de réactions allergiques (urticaires, œdèmes, éruptions cutanées et chocs anaphylactiques) ont été rapportés chez des patients traités au long cours.

Chez deux patients, ces réactions ont été associées à la survenue d'un arrêt cardiaque d'évolution favorable.

Des éruptions maculopapuleuses et des cas de prurit ont été notés de façon occasionnelle.

- Des atteintes hépatiques allant d'anomalies des tests biologiques hépatiques à des manifestations cliniques dont l'ictère ont été décrits.

- Des cas isolés de pneumonie interstitielle et de fibrose pulmonaire, dont l'évolution peut être fatale, ont également été décrits.

- Chez l'insuffisant rénal en début de traitement pour myélome, une dégradation transitoire des fonctions rénales a pu être observée ([voir rubrique 4.2](#)).

- Des cas d'alopécie réversible ont été rapportés, mais rarement aux posologies usuelles.

- Possible modification de la fonction ovarienne chez la femme préménopausée avec possibles inductions d'aménorrhées.

#### 4.9. Surdosage

- **Symptômes:**

Les effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées sont les signes immédiats d'un surdosage aigu par voie orale. Une atteinte de la muqueuse gastro-intestinale peut en résulter. Une diarrhée, parfois sanglante, a été rapportée.

Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire avec anémie, neutropénie et thrombopénie.

- **Traitement:**

Il n'existe pas de traitement spécifique. L'hémogramme devra être surveillé étroitement pendant au moins quatre semaines après le surdosage.

Le traitement sera symptomatique: transfusion sanguine, antibiothérapie, facteurs de croissance hématopoïétiques si nécessaire.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **Antinéoplasique et immunomodulateur**, Code ATC: **L01AA03**.

- ALKERAN est un agent alkylant du groupe des moutardes azotées.

- Mécanisme d'action: le melphalan, agent alkylant cytostatique bifonctionnel, empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses deux groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Administré par voie orale, l'absorption du melphalan présente de grandes variations interindividuelles. L'ingestion simultanée d'aliments retarde le  $T_{max}$  et diminue l'aire sous la courbe d'environ 39 à 45 %.

- La demi-vie est d'environ 90 minutes.

- Le melphalan est fortement métabolisé.

- La dose administrée est principalement éliminée dans les 24 premières heures sous forme inchangée ou métabolisée. Dans les urines, en 24 heures, on ne retrouve en moyenne que 13 % de la dose administrée.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

**Pouvoir mutagène:**

ALKERAN est mutagène chez l'animal; des aberrations chromosomiques ont été observées chez des patients

traités par ALKERAN injectable.

#### **Pouvoir cancérigène:**

Comme tout agent alkylant, le melphalan est potentiellement leucémogène chez l'homme. Des cas de leucémies aiguës survenant après traitement prolongé par le melphalan pour des maladies telles que l'amylose, le mélanome malin, la macroglobulinémie, la maladie des agglutinines froides et le cancer ovarien ont été rapportés.

Le bénéfice du traitement devra être évalué en fonction du risque potentiel encouru.

#### **Pouvoir tératogène:**

Le potentiel tératogène d'ALKERAN n'a pas été étudié. En raison de ses propriétés mutagènes et de sa similitude structurelle avec des produits tératogènes connus, le melphalan est susceptible de provoquer des malformations congénitales dans la descendance de patients traités par ALKERAN ([voir rubrique 4.6](#)).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, crospovidone, sillice colloïdale anhydre, Opadry white YS-1-18097-A (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température comprise entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

50 comprimés en flacon (verre de type III) muni d'un bouchon sécurité enfant (PP/PEHD).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Manipulation restreinte des comprimés avec les mains.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **aspen pharma trading limited**

12/13 Exchange Place

custom house dock

i.f.s.c

dublin 1

irlande

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 360 759-9: 50 comprimés en flacon (verre).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.