

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 30/08/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Melphalan 50 mg

Pour 10 ml de solution reconstituée.

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat et solution pour usage parentéral (IV).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intensification thérapeutique utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de:

- myélome multiple,
- lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens),
- leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique,
- neuroblastome de l'enfant,
- adénocarcinome ovarien,
- adénocarcinome mammaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Myélome multiple, lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens), leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique, adénocarcinome mammaire, adénocarcinome ovarien en intensification thérapeutique.

Le schéma posologique est le suivant: une dose de 100 à 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5,0 mg/kg de poids corporel). La dose peut être répartie sur deux ou trois jours consécutifs. Une autogreffe de cellules souches du sang est indispensable à partir d'une dose d'environ 140 mg/m².

- Traitement du neuroblastome de l'enfant:

Pour consolider une réponse obtenue avec le traitement conventionnel, à une dose comprise entre 100 et 240 mg/m² de surface corporelle, (parfois répartie en 3 jours consécutifs) avec autogreffe médullaire, la perfusion est utilisée soit seule, soit en association avec une radiothérapie et/ou d'autres produits cytostatiques.

- Chez le sujet âgé:

Il n'existe pas de recommandation posologique pour l'utilisation d'ALKERAN.

- Chez le sujet insuffisant rénal modéré ou sévère:
La posologie doit dans tous les cas être réduite de moitié ([voir rubrique 4.4](#)).

Mode d'administration

- ALKERAN ne doit être administré que par voie intraveineuse.
Un risque d'extravasation est possible avec l'administration d'ALKERAN par voie intraveineuse périphérique.
L'administration sera interrompue immédiatement, en cas d'extravasation.
Il est recommandé d'injecter la solution d'ALKERAN lentement, habituellement dans une voie veineuse centrale.
Pour l'administration de fortes doses l'injection directe par voie centrale est recommandée.
La solution d'ALKERAN peut être aussi administrée diluée dans une poche de perfusion si l'administration directe n'est pas possible.
La solution doit être diluée uniquement dans du chlorure de sodium à 0,9 % (m/v) et l'administration doit être terminée dans les 1 h 30 suivant la reconstitution.
Il est recommandé de faire passer la perfusion à une température ambiante proche de 25°C.
En cas d'apparition d'un trouble ou d'une cristallisation visibles dans la solution diluée, la préparation devra être jetée.
La solution d'ALKERAN a une stabilité réduite lorsqu'elle est diluée dans un soluté de perfusion et le taux de dégradation augmente rapidement avec l'élévation de la température.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissements doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

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

ALKERAN est un agent cytotoxique actif 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 peut continuer à s'aggraver après l'arrêt du traitement. Le traitement 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 radiothérapie ou par chimiothérapie cytostatique (risque de majoration de l'effet cytopéniant).

Il est recommandé d'associer une diurèse adéquate et d'administrer des traitements prophylactiques antibactériens. Des produits sanguins devront être administrés au besoin.

Il est recommandé de vérifier l'état général et rénal de toutes personnes devant recevoir de fortes doses d'ALKERAN.

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

L'administration d'ALKERAN, à fortes doses, par voie intraveineuse, et d'acide nalidixique chez l'enfant, peut provoquer des entérocolites hémorragiques fatales.

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. Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

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.

Allaitement

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'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:

Les effets les plus fréquemment rencontrés sont les nausées, vomissements, diarrhées et stomatites dont l'incidence augmente chez les patients recevant de fortes doses intraveineuses d'ALKERAN. Il a été démontré qu'un pré-traitement par du cyclophosphamide réduisait la sévérité des atteintes digestives.

•• 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 2 patients, ces réactions ont été associées à la survenue d'un arrêt cardiaque d'évolution favorable. Des éruptions maculopapuleuses et 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.
- Une sensation subjective et transitoire de chaleur, et/ou de picotements, a été décrite chez environ 2/3 des patients atteints de troubles hématologiques graves, recevant de fortes doses d'ALKERAN par voie centrale.
- Possible modification de la fonction ovarienne chez la femme préménopausée avec possible induction d'aménorrhées, chez un nombre significatif de patientes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes:

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

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

Après administration IV, les concentrations plasmatiques de melphalan évoluent de façon bi-exponentielle.

Les demi-vies d'élimination initiale et terminale sont d'environ 8 minutes et 90 minutes respectivement. Le melphalan est fortement métabolisé et subit probablement une dégradation spontanée, plutôt qu'un métabolisme enzymatique.

Des produits de dégradation (monohydroxymelphalan et dihydroxymelphalan) ont été détectés dans le plasma des patients; les pics plasmatiques se situent respectivement environ 60 minutes et 105 minutes après l'injection.

Le melphalan se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme.

La fixation aux protéines plasmatiques varie de 30 à 60 %.

L'élimination urinaire est la voie prépondérante.

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 cancérogène:

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 structurale 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**

Acide chlorhydrique, povidone K12.

Solvant : citrate de sodium, propylène glycol, alcool, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

ALKERAN est incompatible avec les solutions de perfusion à base de glucose.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de la lumière.

Le délai maximal entre la reconstitution de la solution et la fin de la perfusion est de 1 heure 30 dans le chlorure de sodium.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lyophilisat en flacon de 17 ml en verre transparent avec un bouchon en bromobutyl + 10 ml en flacon en verre transparent avec un bouchon en chlorobutyl.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**Préparation de la solution d'ALKERAN**

La préparation s'effectue à température ambiante, en reconstituant le lyophilisat avec 10 ml de solvant-diluant et en agitant vigoureusement jusqu'à dissolution complète.

La solution obtenue contient 5 mg/ml de melphalan anhydre à un pH d'environ 6,5.

La solution d'ALKERAN a une stabilité limitée et devra être préparée extemporanément.

Le délai maximal entre la reconstitution de la solution et la fin de la perfusion est de 1 heure 30 dans le chlorure de sodium.

Ne pas congeler la solution.

Manipulation et destruction

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement ([voir rubrique 4.2](#)).

ALKERAN ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.

Les procédures de manipulation et de destruction appropriées doivent être respectées. Elles doivent se conformer aux recommandations en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

Toute fraction de produit non utilisée doit être incinérée.

Des précautions doivent être prises lors des manipulations et de la préparation de la solution d'ALKERAN. Le port de gants en latex et de lunettes de sécurité est recommandé afin d'éviter une exposition au produit en cas de bris du flacon ou d'autre incident. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement les zones avec de l'eau et du savon. En cas de projection accidentelle dans les yeux, rincer à l'eau. L'inhalation du produit doit être évitée.

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

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 LAKE DRIVE
CITYWEST BUSINESS CAMPUS
DUBLIN 24
IRLANDE

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

- 34009 559 526 8 8: lyophilisat en flacon (verre) + 10 ml de solution en flacon (verre); boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.