

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE
MÉDICAMENT

Pr Melphalan pour injection

50 mg / flacon
Melphalan (sous forme de chlorhydrate de melphalan)
Stérile - Agent antinéoplasique (alkylant)

Poudre lyophilisée pour injection avec diluant

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

Date d'approbation initiale
21 février 2018

Date de préparation:
26 juillet 2019

Contrôle # 228573

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Contre-indications (2)	09/ 2018
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (4.2)	09/ 2018
Posologie et administration, Reconstitution (4.4)	09/ 2018
Mises en garde et précautions (7)	09/ 2018
Effets indésirables, Présentation des effets indésirables du médicament (8.1)	09/ 2018
Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament (9.1)	09/ 2018
Toxicologie non-clinique (15)	09/ 2018
Renseignements sur les médicaments patients	09/ 2018

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I: INFORMATIONS PROFESSIONNELLES	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants :.....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans) :	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	6
4.4 Reconstitution.....	6
5. SURDOSAGE	7
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION E CONDITIONNEMENT	7
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Mères qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8. EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Présentation des effets indésirables du médicament	11
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13

9.1 Interactions médicament-médicament	13
10. ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mécanisme d'action	14
10.2 Pharmacocinétique	14
11. ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
12 .CONSIGNES SPÉCIALES DE MANUTENTION.....	16
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	16
13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
14. MICROBIOLOGIE	18
15. TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE.....	18
REFERENCES.....	19
LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.....	20
RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS PATIENTS	20

PARTIE I: INFORMATIONS PROFESSIONNELLES

1. INDICATIONS

Melphalan pour injection (melphalan) est indiqué pour:

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

1.1 Enfants :

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 (> 65 ans) :

L'emploi d' Melphalan pour injection (melphalan) est approuvé chez les personnes âgées. On doit toutefois user de prudence en matière de posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

2. CONTRE-INDICATIONS

- Melphalan pour injection (melphalan) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Le Chlorhydrate de Melphalan pour injection (melphalan) ne doit pas être utilisé chez les patients dont la maladie a démontré une résistance préalable à cet agent. Les patients qui ont montré une hypersensibilité au Melphalan ne doivent pas recevoir ce médicament. Il peut y avoir une sensibilité croisée (éruption cutanée) entre le Melphalan et le chlorambucil (LEUKERAN®).
- Le Melphalan ne doit pas être administré si d'autres agents chimiothérapeutiques semblables ou une radiothérapie ont été administrés au patient récemment ou si le nombre de neutrophiles et/ou de plaquettes a diminué.
- Le Melphalan ne doit pas être administré en même temps que la radiothérapie.
- Les mères recevant du melphalan ne devraient pas allaiter.

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Précautions et mises en garde graves

Le Melphalan pour injection doit être administré à des doses soigneusement réglées par ou sous la supervision de médecins expérimentés qui connaissent les effets du médicament et les complications possibles de son utilisation.

Les toxicités aiguës majeures associées au Melphalan sont:

- réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunologie);
- myélosuppression (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie);
- toxicité pulmonaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire et SURDOSAGE);
- infertilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle reproduction);
- affections malignes secondaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse);
- Mutagénicité et tératogénicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Carcinogénèse 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Intraveineux

Myélome multiple:

La dose habituelle administrée par voie intraveineuse est de 16 mg/m². On doit envisager une réduction allant jusqu'à 50 % de la dose chez les insuffisants rénaux (azote uréique sanguin $\geq 10,71$ 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 myeloma multiple répondent favorablement au médicament. Certaines études cliniques portant sur le melphalan administré par voie orale recommandent un traitement répété ou continu, puisqu'un 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.

Méthode de perfusion

Mélanome malin:

Le mode d'administration du médicament par perfusion hyperthermique d'un membre isolé

4.3 Administration

Préparation pour administration/stabilité:

Voie intraveineuse:

1. Reconstituer Melphalan 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.

4.4 Reconstitution

Melphalan pour injection doit être reconstitué à la température ambiante en injectant rapidement 10 mL de diluant directement dans la fiole de poudre lyophilisée au moyen d'une aiguille stérilisée (calibre 20 ou aiguille au diamètre plus large) et d'une seringue. Agiter immédiatement la fiole vigoureusement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Pour obtenir une dissolution convenable, il est nécessaire d'ajouter rapidement le diluant et de l'agiter immédiatement.

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

Tableau 1 –Reconstitution d'Melphalan pour injection

Taille de flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif disponible	Concentration nominale pour ml
50 mg	10 ml	10 ml	5 mg/ml

Le Chlorhydrate de Melphalan pour injection a une stabilité limitée et doit être préparé juste avant l'emploi. Toute solution non utilisée doit être jetée. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et ne devra pas être réfrigérée, car cela provoquerait des précipitations. Il est stable pendant 2 heures à 30° C.

Le Chlorhydrate de Melphalan pour injection a une stabilité réduite lorsque dilué davantage dans une solution de perfusion et la vitesse de dégradation augmente rapidement avec l'augmentation de température. Dans ce cas, seule une perfusion de chlorure de sodium, 0,9 % p/v doit être

utilisée. Les solutions diluées à une concentration de 0,1 mg/ml à 0,45 mg/ml dans la perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % doivent être utilisées immédiatement et sont stables jusqu'à 50 minutes à 30° C et 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.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Une dose excessive de 290 mg/m², entraînant un décès a été signalée. Il a également été signalé qu'un patient pédiatrique a survécu à une dose excessive de 254 mg/m² traité avec des soins d'assistance classiques. Les effets immédiats sont des nausées graves et des vomissements. Une diminution de la conscience, des convulsions, une paralysie musculaire et des effets cholinomimétiques sont moins fréquemment observés. Une mucite grave, la stomatite, la colite, la diarrhée et l'hémorragie des voies gastro- intestinales se produisent à des doses élevées (> 100 mg/m²). Des élévations des enzymes hépatiques et une maladie veino-occlusive sont rares. La néphrotoxicité et un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte ont été rapportés. Le principal effet toxique est l'aplasie médullaire, conduisant à une leucopénie, une thrombocytopénie et à l'anémie. Les paramètres hématologiques doivent être suivis de près pendant 3 à 6 semaines. L'administration de moelle osseuse autologue ou de facteurs de croissance hématopoïétiques (sargramostime, filgrastim) peut raccourcir la période de pancytopénie. Des mesures d'assistance générales ainsi que des transfusions sanguines appropriées et des antibiotiques devront être instituées, si jugées nécessaires par le médecin. Ce médicament n'est pas supprimé le plasma de manière significative par hémodialyse ou hémoperfusion.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION E CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement d' Melphalan pour injection

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Injection/ 50 mg/fiole	Éthanol, acide chlorhydrique (pour contrôler le pH), povidone, propylèneglycol, citrate de sodium et eau pour injection.

Formes posologiques

Poudre lyophilisée pour injection avec diluant

Composition

Chaque flacon de mélpalhan pour injection contient l'équivalent de 50 mg de melphalan (sous forme de chlorhydrate), sous forme de poudre / gateau lyophilisé stérile, de couleur blanche à jaune pâle et de povidone, 20 mg.

Chaque flacon de diluant fournit 10 ml de solution tampon contenant du citrate de sodium 0,20 g, de l'éthanol 0,52 ml, du propylène glycol 6,00 ml et de l'eau pour injection, q.s.

Emballage

Le mélpalhan pour injection est offert en trousse de 2 composants contenant un flacon en verre transparent de 15 ml de mélpalhan pour injection (poudre lyophilisée) et un flacon en verre transparent de 10 ml de diluant stérile pour mélpalhan pour injection.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Le Melphalan pour injection doit être administré à des doses soigneusement réglées par ou sous la supervision de médecins expérimentés qui connaissent les effets du médicament et les complications possibles de son utilisation. Le médicament ne doit pas être administré par perfusion de membre isolé hyperthermique, sauf si le médecin est expérimenté et bien formé à cette technique.

Dans tous les cas où l'administration de Melphalan pour injection est envisagée pour la chimiothérapie, le médecin devra évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport au risque d'effets indésirables. Le Melphalan doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve de moelle osseuse peut avoir été compromise par irradiation ou une chimiothérapie préalable, ou dont la fonction médullaire se remet d'un traitement cytotoxique antérieur. La réduction de la dose devra être envisagée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et recevant du Melphalan IV (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie et Fonction rénale).

Carcinogénèse 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). Certains patients ont également reçu d'autres agents chimiothérapeutiques ou une radiothérapie. Une quantification précise du risque de leucémie aiguë, du syndrome myéloprolifératif ou du carcinome n'est pas possible. Les rapports publiés de leucémie chez les patients qui ont reçu le Melphalan (et d'autres agents alkylants) suggèrent que le risque de leucémogénèse augmente avec la chronicité du traitement et avec la dose cumulée. Dans une étude, le risque cumulé sur 10 ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif après une thérapie de Melphalan était de 19,5 % pour les doses cumulées allant de 730 mg à 9652 mg. Dans cette même étude, ainsi que dans une autre étude, le risque cumulé sur 10 ans de leucémie aiguë ou de syndrome myéloprolifératif après une thérapie de Melphalan était inférieur à 2 % pour des doses cumulées de moins de 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 avec d'autres médicaments de moutarde azotée, une posologie excessive produira une aplasie médullaire marquée. L'aplasie médullaire est la toxicité plus importante associée au Melphalan pour injection chez la plupart des patients. Par conséquent, les tests suivants doivent être réalisés au début du traitement et avant chaque administration ultérieure de Melphalan pour injection: la numération plaquettaire, l'hémoglobine, les globules blancs et le différentiel. Le cas d'une numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/L$ ou un compte absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ est une indication de suspendre davantage la thérapie jusqu'à ce que la numération globulaire ait été suffisamment restaurée. De fréquentes numérations globulaires sont essentielles pour déterminer le dosage optimal et pour éviter toute toxicité.

Si le nombre de leucocytes tombe à moins de $3 \times 10^9/L$, ou le compte de plaquettes à moins de $100 \times 10^9/L$, le médicament doit être interrompu jusqu'à ce que l'image sanguine ait eu une chance de récupérer.

La numération globulaire peut continuer à diminuer pendant 6 à 8 semaines après le début du traitement. Ainsi, dès les premiers signes de chute anormalement élevée dans la numération leucocytaire ou plaquettaire, le traitement doit être temporairement interrompu.

Dans une étude de Cornwell et coll. (1982), le Melphalan, administré par voie intraveineuse sans ajustement pour l'insuffisance rénale a augmenté les taux d'incidence de leucopénie et thrombocytopenie grave de 35 % chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ($BUN \geq 30$ mg/dl).

Thromboembolie veineuse: L'administration de melphalan en concomitance avec du lénalidomide et de la prednisone ou avec du thalidomide et de la prednisone ou de 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 le dexaméthasone à la dose originale, selon l'évaluation bienfait-risque. Le patient devrait poursuivre son traitement anticoagulant pendant le traitement par le melphalan.

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, y compris l'anaphylaxie, n'ont eu lieu que rarement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement est symptomatique. La perfusion doit être terminée immédiatement, suivie par l'administration d'expanseurs volumiques, d'agents presseurs, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques à la discrétion du médecin.

La vaccination par un vaccin d'organisme vivant peut provoquer des infections chez les immunodéprimés. Par conséquent, les immunisations avec des vaccins d'organisme vivant ne sont pas recommandées.

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.

Système rénal

L'exposition systémique du Melphalan est positivement corrélée au degré d'insuffisance rénale suivant l'une des deux voies d'administration. Dans une étude de Cornwell *et al.* (1982), le taux d'augmentation de l'incidence de l'aplasie médullaire a été associé à une insuffisance rénale chez les patients avec une administration intraveineuse sans ajustement de la dose pour une insuffisance rénale. L'ajustement des doses devra être envisagé pour les patients atteints d'insuffisance rénale importante (BUN \geq 30 mg/dl) et ces patients doivent être étroitement surveillés pour la toxicité.

Système respiratoire

De rares cas de fibrose pulmonaire ou de pneumonie interstitielle (y compris des rapports de décès) ont été observés chez des patients traités avec du Melphalan pour injection.

Santé sexuelle

Reproduction

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.

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de melphalan n'a pas été établie à l'égard du développement foetal. 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 par 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.

7.1.3 Enfants

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 melphalan ont permis de n'établir aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes. En générale, 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Présentation des effets indésirables du médicament

Les informations suivantes sur les effets indésirables sont basées sur les données de

l'administration orale et intraveineuse de Melphalan monothérapie, selon plusieurs programmes différents de dosage pour le traitement d'une grande variété de tumeurs malignes.

Pour ce produit il n'y a aucune documentation clinique moderne qui puisse être utilisée comme support pour la détermination de la fréquence des effets indésirables de ce produit. Les effets indésirables peuvent varier quant à leur incidence selon l'indication et la dose reçue et également lorsqu'il est administré en association avec d'autres agents thérapeutiques.

Système gastro-intestinal: Les effets gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements se produisent chez 30 % au plus des patients recevant des doses orales classiques de Melphalan pour injection et 50 % au plus des patients recevant des doses intraveineuses de Melphalan pour injection. Il a été constaté que la diarrhée survient une semaine après un traitement de Melphalan à haute dose. Des cas d'ulcères buccaux et d'effets hépatotoxiques, y compris la maladie veino-occlusive, ont été signalés.

L'incidence de la diarrhée, des vomissements et des stomatites devient la toxicité de limite de dose chez des patients recevant de fortes doses par voie intraveineuse de Melphalan en liaison avec la transplantation autologue de moelle osseuse. Le prétraitement de cyclophosphamide semble réduire la gravité des lésions gastro-intestinales induites par le Melphalan à haute dose et la littérature devra être consultée pour plus de détails. La stomatite à des doses conventionnelles est rare.

Hématologie: L'effet indésirable le plus fréquent est l'aplasie médullaire, provoquant une leucopénie, une thrombocytopénie et l'anémie. La neutropénie et l'anémie hémolytique ont également été observées. Une insuffisance médullaire irréversible a été signalée. L'aplasie médullaire est rare après la perfusion de membre.

Les fréquences de myélosuppression grave et d'infections, y compris des cas de décès secondaires à une aplasie médullaire ont été beaucoup plus élevées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (BUN \geq 30 mg/dl) que chez ceux ayant une fonction rénale normale qui ont été traités avec du Melphalan par voie intraveineuse (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, système rénal)

Système hépatique: Les troubles hépatiques allant des tests de la fonction hépatique anormale aux manifestations cliniques telles que l'hépatite et l'ictère ont été signalés. La maladie veino-occlusive a été signalée après un traitement par voie intraveineuse à forte dose. Une élévation des enzymes de la fonction hépatique est habituellement bénigne.

Perfusion de membre isolé hyperthermique: Les effets indésirables peuvent être attribuables à une intervention chirurgicale ainsi qu'à la perfusion chauffée avec Melphalan pour injection.

La toxicité locale de la perfusion hyperthermique semble augmenter avec la dose croissante de médicament, la durée de la perfusion et la température. L'atrophie musculaire, la fibrose musculaire, la myalgie et l'augmentation de la créatine phosphokinase de sang ont été très fréquemment observées.

Le syndrome des loges a été fréquemment observé. La nécrose musculaire et la rhabdomyolyse ont été observées à une fréquence inconnue. De graves lésions nerveuses ou musculaires, de graves réactions cutanées ou des tissus mous ou une thrombose artérielle nécessitant une amputation sont rares, survenant chez moins de 1 % des patients.

Les complications systémiques sont rares, avec l'aplasie médullaire réversible, qui se produit chez < 5 % des patients. Les complications de plaie, comme la guérison retardée ou l'infection, se produisent chez 5 à 10 % des patients.

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité aiguë, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez 2,4 % des 425 patients recevant du Chlorhydrate de Melphalan pour injection pour myélome (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale). Ces réactions ont été caractérisées par de l'urticaire, un œdème, du prurit, des éruptions cutanées et chez quelques patients, par de la tachycardie, un bronchospasme, la dyspnée et une hypotension. Un arrêt cardiaque avait également été rarement signalé en liaison avec ces événements. Ces patients semblaient répondre à un traitement d'antihistaminique et de corticoïdes. Le traitement au Melphalan doit être interrompu en cas de réaction d'hypersensibilité.

Réactions locales: Une légère douleur et/ou une irritation sur, ou près, du point d'injection est apparue après environ la moitié des perfusions, se résolvant quelques heures après la fin de l'injection, sans besoin de traitement. Une ulcération de la peau au point d'injection et des érythèmes ont été signalés ainsi que de la sensation subjective et transitoire de chaleur ou de picotement.

Divers: Parmi les autres effets indésirables rapportés il y a: l'hypersensibilité de la peau, la vascularite, l'alopécie, la réaction allergique, la fibrose pulmonaire, la stomatite, les éruptions maculopapuleuses et la pneumonie interstitielle. Des rapports de décès de fibrose pulmonaire ont été reçus. Des sensations d'érythèmes ont été signalées à 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.

Système rénal: Une élévation importante de l'urée sanguine a été observée dans les premiers stades du traitement au Melphalan chez les patients atteints de myélome avec lésion rénale. Une augmentation des taux de créatinine a été observée.

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

9.1 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 médicamenteuses établies ou potentielles

chlorhydrate de melphalan	Effet	Commentaire clinique
Acide nalidixique	Entérocolite hémorragique	L'acide nalidixique avec de fortes doses de Melphalan intraveineuse a causé le décès

		d'enfants dû à l'entérocolite hémorragique.
Cyclosporine	Insuffisance rénale	Chez les patients ayant reçus une greffe de moelle osseuse, qui ont été conditionnés avec du Melphalan par voie intraveineuse à forte dose et qui ont par la suite reçu de la cyclosporine pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte.
Vaccins viraux vivants	Peuvent provoquer une infection chez les hôtes immunodéprimés	Les vaccinations avec des vaccins d'organisme vivant ne sont pas recommandées chez les personnes immunodéprimées (voir AVERTISSEMENTS 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.

10. ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Le Melphalan est un agent alkylant du type bis chloroethylamine. En conséquence, sa cytotoxicité semble être reliée à l'étendue de sa réticulation interbrin avec l'ADN, probablement en se liant à la position N⁷ de la guanine. Comme d'autres agents alkylants bifonctionnels, il est actif contre les cellules tumorales au repos et à division rapide.

10.2 Pharmacocinétique

Absorption: L'absorption du Melphalan oral est très variable en ce qui concerne le temps de la première apparition du médicament dans le plasma et le pic plasmatique. Dans l'étude de biodisponibilité absolue du Melphalan, la biodisponibilité absolue moyenne variait de 56 à 85 %.

Les concentrations moyenne (\pm SD) de pic plasmatique de Melphalan de patients atteints de myélome recevant du Melphalan par voie intraveineuse à des doses de 10 ou 20 mg/m² étaient de 1,2 \pm 0,4 et 2,8 \pm 1,9 mcg/ml, respectivement. Des études chez des enfants âgés de 1 an ont montré des résultats similaires aux adultes.

Distribution

Le volume d'état d'équilibre de distribution du Melphalan est de 0,5 l/kg et se rapproche de l'eau corporelle totale. La pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR) est faible. L'ampleur de la liaison aux protéines plasmatiques du Melphalan varie entre 69 % et 78 %. Il est prouvé que la liaison aux protéines est linéaire dans la plage des concentrations plasmatiques atteinte généralement avec un traitement à dose standard, mais que la liaison peut devenir dépendante de la concentration aux concentrations observées avec traitement à fortes doses. L'albumine sérique est la protéine de liaison majeure, comptant pour environ 55 % à 60 % de la liaison des protéines plasmatiques et 20 % est lié à α_1 -glycoprotéine acide. Par ailleurs, des études sur la liaison du Melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible dû à la réaction d'alkylation avec les protéines plasmatiques. Les interactions avec les immunoglobulines ont été jugées négligeables.

Le Melphalan présente une pénétration limitée de la barrière hémato-encéphalique. Du Melphalan a été trouvé à des concentrations d'environ 10 % de la concentration plasmatique correspondante dans les échantillons de liquide céphalorachidien suivant du Melphalan par voie intraveineuse à forte dose dans deux études.

Métabolisme

Le Melphalan est éliminé du plasma principalement par hydrolyse chimique en monohydroxy - et dihydroxy-melphalan. En dehors de ces produits d'hydrolyse, aucuns autres metabolites de Melphalan n'ont été observés chez l'homme.

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 gastrointestinale 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 % (\pm écart-type; variant de 25 à 89 %) des valeurs suivant l'administration par voie intraveineuse. Chez 10 patients ayant reçu une dose orale unique de melphalan à 0,6 mg/kg, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale du médicament mère était de 101 ± 63 minutes. Chez ces patients, l'excrétion urinaire du médicament mère en 24 heures était de 10 ± 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 voi 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 retrace 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 temperature 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 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 temperature de 37°C (30 mcg de melphalan par ml de plasma) avec à un tampon de phosphate à 0,05 M et un pH de 7,4 a démontré que le carbone 14 demeure non dialysable dans une proportion de 30 % suivant l'atteinte du point d'équilibre à la huitième heure. Il est possible que ces observations indiquent l'alcoylation des protéines plasmatiques par le melphalan.

Élimination

Après l'injection, les concentrations plasmatiques du médicament ont diminué rapidement de façon bi-exponentielle avec une phase de distribution et une phase d'élimination terminale de demi-vies d'environ 10 à 70 minutes, respectivement. Les estimations de la moyenne de clairance corporelle totale variaient selon les études, mais les valeurs typiques d'environ 7 à 9 ml/min/kg (250 à 325 ml/min/m²) ont été observées.

La clairance du Melphalan peut être réduite dans le cas d'insuffisance rénale. Une augmentation dans l'AUC (c'est-à-dire l'exposition systémique du Melphalan) a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale lorsque le Melphalan était administré par l'une ou l'autre voie. Une étude a noté une augmentation des cas de leucopénie sévère chez les patients ayant un BUN élevée après 10 semaines de traitement (voir AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, hématologie).

La pharmacocinétique du Melphalan administré par perfusion de membre en circuit fermé a été étudiée par plusieurs chercheurs. Les concentrations de Melphalan ont diminué rapidement et biexponentiellement du perfusé circulant ayant une demi-vie terminale moyenne constatées allant de 26 min (n = 4) à 53 min (n = 48). L'exposition systémique au Melphalan durant la perfusion de membre est généralement très faible. Les pics de concentration de Melphalan dans le perfusé en circuit fermé sont généralement 10 à 100 fois plus importantes que les pics de concentration plasmatique observés après un traitement par voie intraveineuse systémique à dose standard pour le myélome multiple.

11. ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Pour le mélpalhan pour injection (poudre sèche): Conserver à la température ambiante contrôlée (15 °C - 30 °C). Protéger de la lumière.

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

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

12 .CONSIGNES SPÉCIALES DE MANUTENTION

Comme avec d'autres composés toxiques, il faut être prudent lors de la manipulation et la préparation de la solution de mélpalhan pour injection. Des réactions cutanées associées à une exposition accidentelle peuvent survenir. L'utilisation de gants est recommandée. Si la solution mélpalhan pour injection entre en contact avec la peau ou la muqueuse, laver immédiatement la peau ou la muqueuse soigneusement à l'eau savonneuse.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom: Chlorhydrate de Melphalan

Nom chimique:

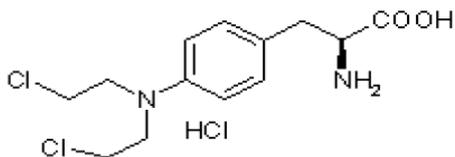
- (S)-2-Amino-3-(4-(bis (2-chloroethyl) amino) phényl) chlorhydrate d'acide propénoïque
- L-phénylalanine, 4-bis (2-chloroéthyl) amino] chlorhydrate
- L - 3-{p-[Bis (2-chloroéthyl) amino] chlorhydrate de phenylalanine

Formule moléculaire et masse moléculaire:

$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2 \cdot HCl$ (chlorhydrate de Melphalan), 341.67 g/mol

$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ (Melphalan), 305.20 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: Blanc cassé à daim uni.

Facilement soluble dans le méthanol, soluble en conc. HCL. Pratiquement insoluble dans l'eau.

14. MICROBIOLOGIE

Indisponible.

15. TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicologie générale

Espèces	LD ₅₀
Souris	21 mg/kg P.O.
Souris	10 mg/kg I.P.
Rat	4 mg/kg I.P.

Aucune information n'est disponible sur les effets aigus du Melphalan pour injection. Cependant, l'administration chronique (par injection intrapéritonéale) produit des lymphosarcomes et augmentation liée à la dose des tumeurs pulmonaires chez les souris et des tumeurs péritonéales chez le rat.

Toxicologie du système reproducteur et du développement foetal

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.

16. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SUPPORT

1. Pr ALKERAN[®] (Poudre lyophilisée pour injection, 50 mg/flacon), Submission Contrôle No. 221012, Monographie de produit, Aspen Pharmacare Canada Inc., Février 12, 2019.

**LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS SUR LES MÉDICAMENTS PATIENTS**

Pr Melphalan pour injection

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre Melphalan pour injection et chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur le Melphalan pour injection.

Mises en garde et précautions importantes

Melphalan pour injection ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez des patients prenant Melphalan pour injection :

- **Réaction allergique :** éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, rythme cardiaque rapide.
- **Suppression de la moelle osseuse :** signes et symptômes d'infections (notamment fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères de la bouche), fatigue, ecchymoses, saignements du nez, des gencives ou de la bouche, minuscules taches rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, peau pâle des lèvres et des ongles des lits.
- **Problèmes pulmonaires causant la mort :** aggravation soudaine de l'essoufflement, respiration sifflante, fatigue, éventuellement avec une toux ou une fièvre, respiration douloureuse.
- **Infertilité chez les hommes et les femmes.**
- **Anomalies congénitales chez les bébés dont le père ou la mère prenait Melphalan pour injection.**
- **Développement de nouveaux cancers, autres que le cancer pour lequel vous êtes traité.**

Pourquoi Melphalan pour injection est-il utilisé ?

Melphalan pour injection est utilisé chez l'adulte :

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

Comment fonctionne Melphalan pour injection?

Melphalan pour injection appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés agents alkylants antinéoplasiques. Ces médicaments agissent en empêchant les cellules cancéreuses de se diviser et de se développer.

Quels sont les ingrédients dans Melphalan pour injection:

Ingrédient médicinal: Le melphalan.

Ingrédients non médicinaux:

Éthanol, acide chlorhydrique (pour le contrôle du pH), povidone, propylène glycol, citrate de sodium et eau pour injection.

Melphalan pour injection se présente sous les formes posologiques suivantes:

Poudre lyophilisée pour injection avec diluant: 50 mg/flacon

Ne pas utiliser Melphalan pour injection si:

- vous êtes allergique au melphalan, au chlorambucil ou à l'un des autres composants contenus dans Melphalan pour injection.
- votre maladie n'a pas répondu au traitement par Melphalan pour injection.
- vous recevez actuellement ou avez récemment reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie.
- vous avez récemment été traité avec des médicaments similaires à Melphalan pour injection.

- vous avez une faible numération des neutrophiles ou des plaquettes (les neutrophiles et les plaquettes sont des cellules sanguines).
- vous allaitez

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre Melphalan pour injection. Parlez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous:

- y compris si vous êtes enceinte ou susceptibles de le devenir.
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si Melphalan pour injection passe dans le lait maternel.
- avez été récemment vacciné, ou si vous prévoyez d'être vacciné avec un vaccin vivant.
- souffrez d'une maladie rénale.

Autres mises en garde à connaître:

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

Si vous avez besoin d'une intervention chirurgicale, informez le professionnel de la santé ou l'anesthésiste que vous prenez Melphalan pour injection.

Votre professionnel de la santé fera des analyses de sang avant le début du traitement par Melphalan pour injection et avant chaque dose.

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

Les produits suivants peuvent interagir avec Melphalan pour injection:

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

Comment prendre Melphalan pour injection:

Melphalan pour injection vous sera administré avec une aiguille, directement dans une veine (IV), par un médecin ou une infirmière spécialement formé à cet effet.

Dose habituelle chez l'adulte:

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

Événements thromboemboliques

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

Si vous présentez un événement thromboembolique, informez votre médecin immédiatement, votre traitement doit être interrompu et un traitement anticoagulant standard doit être instauré. Votre médecin décidera si vous devez reprendre le melphalan en association avec la lénalidomide et la prednisone ou la thalidomide et la prednisone ou la dexaméthasone une fois que les événements thromboemboliques ont été gérés. Vous devez poursuivre le traitement anticoagulant pendant le traitement par melphalan.

Surdose:

Si vous pensez avoir reçu trop de Melphalan pour injection, parlez-en à votre professionnel de la santé, au service des urgences d'un hôpital ou à un centre régional de contrôle de poison, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

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

Quels sont les effets secondaires éventuels de Melphalan pour injection?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de la prise de Melphalan pour injection. Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure:

- Chez les femmes, les règles peuvent s'arrêter
- Chez les hommes, la production de sperme peut être réduite ou arrêtée
- Nausée, vomissements, diarrhée
- Ulcères de la bouche ou des plaies
- Chute de cheveux
- Éruption cutanée et/ou démangeaisons
- Douleur légère et/ou irritation lorsque Melphalan pour injection a été injecté
- Bouffées de chaleur, sensations de chaleur et/ou fourmillements
- Douleur musculaire, émaciation ou cicatrisation

Melphalan pour injection peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et quoi faire à leur sujet			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez l'aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
TRÈS COMMUN Suppression de la moelle osseuse: signes et symptômes d'infections (notamment fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères de la bouche), fatigue, ecchymoses, saignements du nez, des gencives ou de la bouche, minuscules taches rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, peau pâle des lèvres et des ongles des lits		X	
COMMUN Syndrome de compartiment: douleur, peau pâle, engourdissement, picotement et faiblesse ou paralysie de la jambe ou du bras où Melphalan pour injection a été injecté		X	
RARE: Réaction allergique: gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée, urticaire, rythme cardiaque rapide			X
Problèmes de foie: jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, urines foncées,		X	

Effets secondaires graves et quoi faire à leur sujet			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez l'aide médicale immédiate
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit			
Problèmes pulmonaires (pneumopathie interstitielle, pneumonite): fatal et grave, avec essoufflement qui s'aggrave soudainement, respiration sifflante, fatigue, éventuellement avec toux ou fièvre, respiration douloureuse			X
Réaction au site d'injection: lésions musculaires ou nerveuses graves, douleur, rougeur, inflammation, sensibilité, ulcères ou infection au site d'injection pouvant entraîner une amputation			X
PAS CONNU: Rupture musculaire sévère (rhabdomyolyse): faiblesse musculaire, fatigue, douleurs, meurtrissures, fièvre, urine peu ou pas écoulée, urine couleur thé			X

Si vous présentez un symptôme gênant ou un effet indésirable non mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour gêner vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signaler les effets secondaires
 Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada:

- Visiter la page Web sur le signalement des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment signaler en ligne, par courrier ou par fax; ou
- En appelant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

Remarque: *Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit aucun avis médical.*

Espace de rangement:

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

Si vous souhaitez plus d'informations sur Melphalan pour injection:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous voudrez peut-être relire cette notice. **S'il vous plaît ne la jetez pas loin** jusqu'à ce que tu aies fini tes médicaments
- Pour trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui inclut ces informations sur les médicaments du patient, visitez le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/health-canada.html>); le site du fabricant www.marcanpharma.com, ou en appelant 1-855-627-2261

Ce dépliant a été préparé par
Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112,
Ottawa, ON, Canada
K2E 1A2

Dernière révision
26 juillet 2019