RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
(= NOTICE BOÎTE POUR ALKERAN POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION POUR PERFUSION)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés
ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion
Melphalan

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés : 2 mg de melphalan.
Poudre et solvant pour solution pour perfusion : 50 mg de melphalan à dissoudre dans 10 ml de solvant
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés :
comprimés pelliculés (non sécables).

Poudre et solvant pour solution pour perfusion :
Perfusion par voie intraveineuse – perfusion régionale par voie intraartérielle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1. **Alkeran comprimé:** est indiqué pour le traitement du myélome multiple et de l'adéno-carcinome avancé de l'ovaire.
- Alkeran seul ou en association avec d'autres cytostatiques a un effet thérapeutique manifeste chez des patients atteints d'un carcinome avancé du sein.
- Alkeran est actif dans le traitement de la polycythémie vraie.

2. **Alkeran injectable:** administré en perfusion artérielle régionale, Alkeran est indiqué pour le traitement de tumeurs malignes locales et de sarcomes locaux des tissus mous des extrémités.
- Alkeran injectable administré en intraveineux à la posologie conventionnelle peut être utilisé dans le myélome multiple.
- Alkeran injectable, seul ou en association avec d'autres cytostatiques, a la même efficacité que la forme orale pour le traitement du myélome multiple.
- Carcinome de l'ovaire : Alkeran injectable, seul ou en association, donne une réponse objective chez environ 50 % des patients atteints d'un adénocarcinome avancé de l'ovaire.

3. **Alkeran injectable I.V. à dose élevée:** peut être utilisé dans le traitement :
- du myélome multiple : des rémissions complètes ont été obtenues chez 50 % des patients ayant reçu des doses élevées d'Alkeran injectable avec ou sans greffe de cellules souches

hématopoïétiques, soit comme traitement de première ligne, soit comme traitement de consolidation d'une chimiothérapie conventionnelle;
- du neuroblastome avancé chez les enfants : des doses élevées d'Alkeran injectable avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été employées seules ou associés avec une radiothérapie et/ou d'autres cytostatiques comme traitement de consolidation d'une chimiothérapie conventionnelle.
  Une étude prospective randomisée avec des doses élevées d'Alkeran injectable comparée à l'arrêt de tout traitement a démontré une augmentation significative de la période de survie sans maladie.

4.2 Posologie et mode d'administration

1. Adultes :
Alkeran est un cytostatique appartenant au groupe des substances alkylantes et ne sera employé que par des médecins expérimentés dans le traitement d'affections malignes. Etant donné qu'Alkeran déprime la moelle osseuse, les paramètres hématologiques doivent fréquemment être contrôlés durant le traitement tandis que la dose sera réduite ou le traitement retardé si besoin est (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Etant donné que la résorption gastro-intestinale d'Alkeran est variable, il faut pour obtenir des taux plasmatiques thérapeutiques augmenter la dose avec prudence jusqu'à l'obtention d'une dépression de la moelle osseuse.

a. Myélome multiple:
Un schéma classique de traitement consiste en une dose journalière d'Alkeran de 0,15 mg/kg de poids corporel répartie sur 4 prises pendant 4 jours. A répéter toutes les 6 semaines.
L'association Alkeran-prednisone est plus efficace qu'Alkeran seul. L'association est en général administrée par intermittence.
De nombreux schémas de traitement ont été proposés et employés. Veuillez consulter la littérature scientifique pour plus de détails.
La prolongation du traitement pendant plus d'un an chez les patients qui réagissent au traitement ne semble pas améliorer les résultats.

Alkeran injectable est administré par intermittence, seul ou en association avec d'autres cytostatiques, à des doses variant de 8 à 30 mg/m² de surface corporelle, à intervalle de 2 à 6 semaines (consulter la littérature pour plus de détails). Lorsque Alkeran est employé seul, le schéma classique de traitement est le suivant : 0,4 mg/kg p.c. (16 mg/m²), répété à intervalles réguliers (p.ex. toutes les 4 semaines) à condition que les paramètres hématologiques se soient rétablis pendant cette période.
Des schémas de doses élevées comprennent en général des doses intraveineuses uniques de 100 à 240 mg/m² s.c. (environ 2,5 à 6 mg/kg p.c.). Une greffe autologue de moelle osseuse est nécessaire après l'administration de doses excédant les 140 mg/m². En cas d'insuffisance rénale, la dose sera diminuée de 50 %. Etant donné que des doses élevées d'Alkeran I.V. entraînent une myélosuppression sévère, le traitement sera réservé à des centres spécialisés sous la surveillance de médecins expérimentés (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

b. Adénocarcinome de l'ovaire :
Le schéma classique de traitement est le suivant : Alkeran comprimés 0,2 mg/kg p.c. par jour pendant 5 jours. Ce traitement est répété toutes les 4 à 8 semaines, ou moins lorsque la moelle osseuse s'est rétablie. Lorsque Alkeran est administré en I.V. et en monothérapie, la dose administrée est en général de 1 mg/kg p.c. (± 40 mg/m²), répétée toutes les 4 semaines. En

association avec d'autres cytostatiques on utilise des doses variant entre 0,3 mg et 0,4 mg/kg p.c. (12 à 16 mg/m²) répétées toutes les 4 à 6 semaines.

c. Carcinome mammaire avancé :
Une dose d'Alkeran oral de 0,15 mg/kg p.c. ou de 6 mg/m² de surface corporelle par jour pendant 5 jours, toutes les 6 semaines. En cas de myélotoxicité, la dose sera réduite.

d. Mélanome malin:
Une perfusion hyperthermique régionale avec Alkeran est employée en tant qu'adjuvant lors du traitement chirurgical d'un mélanome malin au stade précoce et en tant que traitement palliatif de mélanomes avancés mais localisés (consulter la littérature scientifique pour plus de détails).

e. Sarcome des tissus mous:
Une perfusion hyperthermique régionale avec Alkeran est en général employée en combinaison avec la chirurgie dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Alkeran a également été employé en association avec l'actinomycine D (consulter la littérature scientifique pour plus de détails).

f. Polycytémie vraie:
La dose usuelle pour induire une rémission est de 6-10 mg par jour, pendant 5-7 jours, ensuite 2-4 mg par jour jusqu'à ce que la maladie soit suffisamment contrôlée. La dose d'entretien est de 2-6 mg une fois par semaine. Lors d'un traitement continu, un contrôle sanguin régulier est nécessaire afin de pouvoir adapter la dose à l'hémogramme.

g. Neuroblastome avancé (chez les enfants):
Des doses de 100 à 240 mg/m² (parfois réparties sur 3 jours), suivies d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été employées, seules ou en association avec une radiothérapie et/ou avec d'autres cytostatiques.

2. Enfants:
Alkeran avec une posologie classique est très rarement indiqué pour les enfants et il n'est pas possible de donner des directives concernant les doses à utiliser. Des doses élevées d'Alkeran injectable, suivies d'une greffe de la moelle osseuse, ont été administrées à des enfants (voir rubrique « g. Neuroblastome avancé (chez les enfants) »). Les directives de la posologie pour adultes, exprimée en mg/m² de surface corporelle peuvent être suivies.

3. Personnes âgées:
Bien que des doses normales d'Alkeran soient fréquemment administrées à des patients âgés, on ne dispose pas de données spécifiques concernant l'administration du produit à ce groupe de patients. L'expérience de l'emploi d'Alkeran chez des personnes âgées est limitée. Avant d'utiliser des injections d'Alkeran à doses élevées chez des patients âgés, on s'assurera que l'état de performance est adéquat et que les fonctions organiques sont suffisantes, en particulier la fonction rénale.

Les études de la pharmacocinétique du melphalan intraveineux n'ont pas montré de corrélation entre l'âge et l'élimination du melphalan ou la demi-vie d'élimination terminale du melphalan. Les données limitées disponibles ne soutiennent pas des recommandations d'ajustement de la dose spécifique au patient âgé recevant du melphalan intraveineux et semblent indiquer que la pratique actuelle d'ajustement de la dose en fonction de l'état général du patient âgé et du degré de dépression médullaire atteint au cours du traitement doit être poursuivie.

4. Patients atteints d'une insuffisance rénale:
(voir également 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

La clairance d'Alkeran bien que variable peut être diminuée en cas d'insuffisance rénale.

Lorsque Alkeran injectable est utilisé à des doses conventionnelles (8 à 40 mg/m^2 de surface corporelle), il est recommandé de diminuer la dose initiale de 50 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère et d'adapter les doses suivantes en fonction du degré de suppression hématologique.

En cas d'administration intraveineuse de doses élevées d'Alkeran (100 à 240 mg/m^2 de surface corporelle), la réduction des doses dépendra du degré de l'insuffisance rénale (qu'il y ait greffe de cellules souches hématopoïétiques ou pas) et des besoins thérapeutiques.

Pour les traitements à fortes doses d'Alkeran sans greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), une diminution de la dose de 50 % est habituelle. L'utilisation de hautes doses d'Alkeran sans greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale plus sévère.

L'utilisation de fortes doses d'Alkeran injectable en association avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été pratiquée avec succès même chez des patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale à un stade terminal. Consulter la littérature pour plus de détails.

En ce qui concerne Alkeran comprimés, les données pharmacocinétiques disponibles ne recommandent pas de réduction de la dose. Toutefois, par précaution, on diminuera la dose initiale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au melphalan ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Alkeran est un cytostatique puissant qui ne peut être utilisé que sous surveillance de médecins expérimentés dans l'administration de tels produits.

Etant donné qu'une détérioration des tissus cutanés et sous-cutanés peut se manifester lors de l'administration paraveineuse d'Alkeran, le produit ne sera pas directement administré dans une veine périphérique. Il est recommandé d'administrer l'Alkeran I.V. en l'injectant lentement dans une perfusion à débit rapide ou par voie centrale.

Les injections de doses élevées d'Alkeran ne seront effectuées que dans des centres spécialisés qui disposent de facilités appropriées.
L'administration prophylactique de produits anti-infectieux et de dérivés du sang à des patients recevant des doses élevées d'Alkeran I.V. sera envisagée.

Avant d'utiliser des injections d'Alkeran à doses élevées chez des patients âgés, on s'assurera que l'état de performance est adéquat et que les fonctions organiques sont suffisantes, en particulier la fonction rénale.

Une vaccination par un vaccin vivant risque de générer une infection chez les hôtes immunodéprimés. C'est pourquoi les vaccinations par vaccins vivants ne sont pas recommandées

Modalités de manipulation :
Voir 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Surveillance du traitement :
Comme Alkeran est un agent myélosuppresseur puissant, il est essentiel d'effectuer des contrôles sanguins réguliers pour éviter une myélosuppression excessive et un risque d'aplasie médullaire irréversible.

Les numérations sanguines pouvant continuer à chuter après l'arrêt du traitement, celui-ci doit être interrompu temporairement aux premiers signes d'une chute anormalement élevée des leucocytes ou des plaquettes.

Alkeran sera administré avec précaution à des patients ayant été récemment traités par radiothérapie ou chimiothérapie, en raison du risque d'une toxicité augmentée pour la moelle osseuse.

a. Insuffisance rénale:
La clairance rénale peut être diminuée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et d'une myélosuppression secondaire à l'insuffisance rénale. Une réduction des doses peut être nécessaire (voir 4.2 Posologie et mode d'administration). Ces patients devront être étroitement surveillés.

b. Mutagénicité:
Des anomalies chromosomiques ont été observées chez des patients ayant reçu du melphalan.

c. Carcinogénicité:
- Des rapports indiquent que le Melphalan, ainsi que d'autres substances alkylantes, provoque une leucémie.
- Des cas de leucémie aiguë ont été signalés après un traitement avec melphalan pour des maladies telles que l'amyloïdose, le mélanome malin, le myélome multiple, la macroglobulinémie, le syndrome d'agglutination à froid et le carcinome de l'ovaire.
- Une étude comparative entre des patientes atteintes d'un carcinome de l'ovaire, qui ont reçu des substances alkylantes et des patientes qui n'ont pas reçu ces substances a démontré que l'emploi de substances alkylantes, dont le melphalan, augmente significativement l'incidence de leucémie aiguë.
- Le risque de leucémie par rapport au résultat thérapeutique escompté d'Alkeran doit être pris en considération.

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

- L'administration du melphalan à des doses élevées par voie intraveineuse et d'acide nalidixique chez l'enfant peut provoquer des entérocolites hémorragiques fatales. Dans la mesure du possible il faut éviter l'administration concomitante de l'acide nalidixique et du melphalan.
- Une détérioration de la fonction rénale a été décrite chez des patients recevant des doses élevées d'Alkeran I.V. avant une greffe de moelle osseuse et recevant par la suite de la ciclosporine en prévention du graft-vs-host disease.
- Les vaccinations par un vaccin vivant ne sont pas recommandées chez les personnes immunodéprimées (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

4.6 Grossesse et allaitement

Tératogénicité *:*
Le potentiel tératogène d'Alkeran n'a pas été étudié. En raison de ces 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.

Fertilité :
Chez des patientes en pré-ménopause, Alkeran provoque une suppression de la fonction ovarienne résultant en des aménorrhées chez un nombre significatif de patientes.

Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet délétère sur la spermatogénèse. Pour cette raison, il est possible qu'Alkeran puisse engendrer une stérilité temporaire ou permanente chez les patients masculins.

Grossesse :
Comme lors de toute chimiothérapie, des précautions contraceptives adéquates seront prises lorsqu'un des deux partenaires est traité avec Alkeran.

L'usage d'Alkeran pendant la grossesse doit être évité autant que possible, surtout pendant le premier trimestre. Il est évident qu'il faut toujours peser le risque potentiel pour le foetus par rapport à l'avantage éventuel pour la mère.

Allaitement :
Il faut déconseiller aux mères recevant du melphalan d'allaiter leur bébé.

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

Données non fournies.

4.8 Effets indésirables

Il n'existe pas de documentation clinique moderne pouvant servir de base pour établir la fréquence des effets indésirables de ce produit. Les effets indésirables peuvent varier en incidence en fonction de l'indication et de la dose administrée, ainsi qu'en cas d'administration en combinaison avec d'autres traitements.

Les fréquences sont définies de manière suivante: Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et <1/100), rare (≥1/10000 et <1/1000), très rare (<1/10000), y compris les cas isolés, inconnu (que l'on ne peut estimer à partir des données disponibles).

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique
Très fréquent: dépression de la moelle osseuse entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie et une anémie.
Rare: anémie hémolytique.

Troubles du système immunitaire
Rare: réactions allergiques (voir «Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés »).
Peu fréquemment, des réactions allergiques tels que urticaire, œdème, éruption cutanée et choc anaphylactique ont été signalées après une première administration initiale ou après une

administration ultérieure , en particulier après une administration intraveineuse. Dans de rares cas, ces réactions ont été associées à un arrêt cardiaque.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Rare: Des cas de pneumonie interstitielle et de fibrose pulmonaire ont été rapportés ; des rapports de fibrose pulmonaire fatale ont été reçus.

Troubles gastro-intestinaux
Très fréquent: nausées, vomissements, diarrhées; stomatite après des doses élevées.
Rare: stomatite après des doses conventionnelles.

Alkeran comprimés : Des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées et des vomissements se manifestent chez environ 30 % des patients traités par l'Alkeran.

Alkeran injectable : L'incidence de diarrhée, de vomissements et de stomatite indique la limite des doses chez les patients recevant des doses élevées d'Alkeran I.V. en combinaison avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Un prétraitement par du cyclophosphamide diminuerait la sévérité des troubles gastro-intestinaux induits par le melphalan à doses élevées (consulter la littérature).

Troubles hépato-biliaires
Rare: des troubles hépatiques allant de tests anormaux de la fonction hépatique à des manifestations cliniques telles que l'hépatite et la jaunisse. Pour la forme injectable d'Alkeran, des troubles veino-occlusifs ont été rapportés après traitement à doses élevées.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Très fréquent: alopécie à des doses élevées.
Fréquent: alopécie à des doses conventionnelles.
Rare: des éruptions maculopapuleuses et du prurit (voir « Troubles du système immunitaire »).

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Injection, après perfusion d'un membre isolé:
Très fréquent: atrophie musculaire, fibrose musculaire, myalgie, augmentation du taux de CPK dans le sang.
Fréquent: syndrome du compartiment
Inconnu: nécrose musculaire, rhabdomyolyse

Troubles rénaux et urinaires
Fréquent: Chez les patients avec myélome atteints d'insuffisance rénale, une augmentation temporaire du taux d'urée dans le sang a été observée au début du traitement avec Alkeran.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration
Très fréquent: Une sensation subjective et transitoire de chaleur et/ou de picotement a été décrite chez des patients traitée avec Alkeran à hautes doses administré par un cathéter central.

4.9 Surdosage

Symptômes :
Les effets immédiats d'un surdosage aigu par voie intraveineuse sont des nausées et vomissements. Une détérioration des muqueuses gastro-intestinales et une diarrhée avec parfois

des hémorragies ont été signalées après un surdosage. L'effet le plus important est une dépression de la moelle osseuse provoquant une leucopénie, une thrombocytopénie et de l'anémie.

Traitement :
Il faut prendre des mesures générales de soutien, avec des transfusions de sang et de thrombocytes.
Une hospitalisation, une prophylaxie par antibiotiques et l'emploi de facteurs de croissance hématopoïétique doivent être envisagés. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémogramme sera suivi de près pendant au moins 4 semaines après le surdosage jusqu'à ce que des signes de récupération commencent à se manifester.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent alkylant, analogue moutarde à l'azote, code ATC : L01A A03.

Le Melphalan est un agent alkylant bifonctionnel à action cytostatique.
La formation d' "ions Carbonium" intermédiaires de chacun des deux groupes bis-2-chloroethyl permet l'alkylation par une liaison covalente avec le 7-N de la guanine dans l'ADN avec formation de pont entre les 2 chaînes d'ADN ce qui entraîne l'arrêt de la réplication cellulaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:
Comprimés
L'absorption du melphalan oral est très variable en termes de délai d'apparition du produit dans le plasma (temps de latence) et de pic plasmatique.
Dans les études de biodisponibilité du melphalan, la biodisponibilité absolue moyenne se situait entre 56 et 85%.
La voie intraveineuse peut être utilisée pour éviter les variations d'absorption associées au traitement myéloablatif.

Lors d'une étude réalisée chez 18 patients à qui du melphalan 0,2 à 0,25 mg/kg de poids corporel était administré par voie orale, une concentration plasmatique maximale (allant de 87 à 350 ng/ml) était atteinte en 0,5 à 2,0 heures. La demi-vie d'élimination moyenne était de 1,12 $\pm$ 0,15 heures.
L'administration orale d'Alkeran directement après le repas prolonge la durée d'obtention du pic de concentration plasmatique et diminue la surface sous la courbe de concentration plasmatique - temps de 39 à 45 %.

Distribution et métabolisme:
Le melphalan est modérément lié aux protéines plasmatiques. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 69% à 78%. On a démontré que la fixation aux protéines est linéaire dans la fourchette des concentrations plasmatiques habituellement atteintes lors d'un traitement à doses standard mais qu'elle peut dépendre des concentrations plasmatiques en cas de traitement à doses élevées. L'albumine sérique est la principale protéine fixée, représentant environ 55 à 60% de la fixation. 20% est lié à l'α 1- glycoprotéine acide. En outre, des études sur la fixation du

melphalan ont révélé l'existence d'un composant irréversible dû à la réaction d'alkylation avec des protéines plasmatiques.
Chez 8 patients, après une injection directe de 0,5 à 0,6 mg/kg, les durées de demi-vie initiale et terminale étaient respectivement de 7,7 ± 3,3 min. et 108 ± 20,8 min. Après injection, du monohydroxymelphalan et dihydroxymelphalan sont détectés dans le plasma avec des pics plasmatiques atteints après environ 60 et 105 minutes respectivement. Une durée de demi-vie de 126 ± 6 min. a été observée après incubation in vitro à 37°C d'un sérum avec melphalan. Ceci suggère que le facteur principal dans la 1/2 vie du produit serait une dégradation spontanée plutôt qu'une métabolisation enzymatique.
Après perfusion pendant 2 min. à la dose de 5 à 23 mg/m² (approximativement 0,1 à 0,6 mg/kg) chez 10 patients atteints d'un carcinome de l'ovaire et de myélome multiple, les durées de demi-vie initiales et terminales étaient respectivement de 8,1 ± 6,6 min. et 76,9 ± 40,7 min. Le volume de distribution moyen en steady-state et le volume compartimental central étaient, dans cette étude, de 29,1 ± 13,6 litres et de 12,2 ± 6,5 litres respectivement. La clearance moyenne était de 342,7 ± 96,8 ml/min.

Chez 15 enfants et 11 adultes avec une diurèse augmentée, ayant reçu en intraveineux des doses élevées d'Alkeran (140 mg/m²), les durées de demi-vie initiales et terminales moyennes étaient respectivement de 6,5 ± 3,6 minutes et de 41,4 ± 16,5 min.
Chez 28 patients atteints de différentes affections malignes et recevant des doses de 70 à 200 mg/m² en perfusion pendant 2 à 20 minutes, les durées de demi-vie initiales et terminales moyennes étaient respectivement de 8,8 ± 6,6 min. et de 73,1 ± 45,9 min. Les volumes moyens de distribution en steady-state et le volume compartimental central étaient de 40,2 ± 18,3 l. et de 18,2 ± 11,7 l. La clearance moyenne était de 564,6 ± 159,1 ml/min.

Chez 11 patients atteints d'un mélanome malin avancé, les durées de demi-vie initiales et terminales après une perfusion hyperthermique (39°C) d'un membre inférieur à un dosage de 1,75 mg/kg (p.c.), étaient respectivement de 3,6 ± 1,5 min. et de 46,5 ± 17,2 min. Les volumes moyens de distribution en steady-state et le volume compartimental central étaient de 2,87 ± 0,8 l. et de 1,01 ± 0,28 l. La clearance moyenne était de 55,0 ± 9,4 ml/min.

Le melphalan franchit de façon limitée la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs investigateurs n'ont pas trouvé de quantité mesurable du médicament dans des prélèvements de liquide cérébro-rachidien. Une seule étude à doses élevées chez l'enfant a identifié de faibles concentrations (~10% des concentrations plasmatiques).

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'élimination du melphalan peut être réduite en cas d'insuffisance rénale (voir Posologie et mode d'administration – Insuffisance rénale et mises en garde et précautions – Insuffisance rénale).

- **Sujet âgé**

Aucune corrélation entre l'âge et l'élimination du melphalan ou la demi-vie d'élimination terminale du melphalan n'a été mise en évidence (voir Posologie et mode d'administration).
Les données pharmacocinétiques disponibles à proposdu rôle du rein dans l'excrétion du melphalan ne sont pas concordantes. Les métabolites, le mono- et le dihydroxymelphalan, sont inactifs.

5.3 Données de sécurité précliniques

Alkeran est mutagène chez les animaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés :
Noyau :
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Pelliculage :
Opadry® White YS-1-18097-A : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400

Poudre et solvant pour solution pour perfusion :
Poudre :
Acide chlorhydrique
Povidone K12
Solvant :
Citrate de sodium
Propylèneglycol
Ethanol 96 %
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Alkeran poudre et solvant pour solution pour perfusion : Alkeran est instable dans des liquides de perfusion. Alkeran peut uniquement être mélangé avec des solutions salines physiologiques (0,9 % NaCl). Alkeran ne peut pas être mélangé avec des solutions de perfusion contenant du glucose.

Alkeran comprimés : aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

Comprimés : 2 ans.
Poudre et solvant pour solution pour perfusion : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Poudre et solvant pour solution pour perfusion: À conserver à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés :
Flacon contenant 25 comprimés.

Poudre et solvant pour solution pour perfusion :
Boîte contenant 1 flacon de poudre lyophilisée et 1 flacon de 10 ml de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comprimés : Il n'y a pas de risques liés à la manipulation des comprimés à condition que la pellicule extérieure reste intacte. Les comprimés ne seront pas divisés.

Poudre et solvant pour solution pour perfusion :

A. PRÉCAUTIONS :

La solution Alkeran doit être préparée par ou sous la surveillance d'un pharmacien habitué aux techniques de manipulation de cytostatiques.
La solution Alkeran doit être préparée dans une unité aseptique équipée d'un flux laminaire vertical. En l'absence d'une telle unité, la solution doit être préparée dans un local aménagé à cette fin. Lors de la préparation, les mesures de protection suivantes doivent être prises par le personnel:

- des gants jetables en chlorure de polyvinyle;
- un masque chirurgical;
- des lunettes protectrices ; qui seront soigneusement nettoyées à l'eau après usage;
- un tablier jetable.

Le liquide répandu doit immédiatement être épongé avec du papier que l'on mettra ensuite dans un sac jetable destiné à cette fin. Les surfaces contaminées seront nettoyées abondamment à l'eau. En cas de contact avec la peau, laver celle-ci abondamment avec du savon et rincer à l'eau froide. En cas de contact avec les yeux, irriguer ceux-ci immédiatement avec un collyre de chlorure de sodium ; il faudra également consulter le médecin. Si l'on ne dispose pas d'un collyre, on peut rincer abondamment avec de l'eau.

B. PRÉPARATION :

La reconstitution doit être effectuée rapidement. Ne reconstituez qu'un flacon à la fois. Le produit (poudre et solvant) doit être à température ambiante, de préférence entre 20°C et 25°C, avant reconstitution.
A température ambiante préparez une solution d'Alkeran en ajoutant 10 ml de solvant-diluant (inclus) à la poudre lyophilisée et agitez **immédiatement et vigoureusement** jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution contient 5 mg de melphalan par ml et a un pH d'environ 6,5. Alkeran solution doit être utilisé immédiatement étant donné que la période de conservation est limitée. Cette solution ne sera pas conservée au réfrigérateur (précipité). La solution non utilisée sera détruite.

C. VOIES D'ADMINISTRATION :

Alkeran est administré en intraveineux sauf au cas où la perfusion artérielle régionale est indiquée. Alkeran sera injecté lentement (par une voie d'accès latérale d'une perfusion rapide). Alkeran peut également être dilué et administré en perfusion. Alkeran ne peut être administré qu'avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Alkeran est incompatible avec des solutions de dextrose.

Alkeran est instable dans les liquides de perfusion et la vitesse de dégradation augmente en fonction de la température. A 25°C, le temps entre la préparation et l'administration ne peut pas excéder 1,5 heure. En cas de cristallisation visible ou de trouble dans l'ampoule reconstituée ou dans la solution diluée, la solution Alkeran sera détruite.

Une extravasation d'Alkeran doit être évitée. Au cas où l'administration intraveineuse directe s'avérerait difficile, on envisagera l'emploi d'un cathéter veineux central. L'administration de doses élevées d'Alkeran, avec ou sans greffe autologue de la moelle osseuse, se fera de préférence au moyen d'un cathéter central.
Veuillez consulter la littérature pour l'administration en perfusion artérielle régionale.

D. DESTRUCTION :

Le surplus d'Alkeran solution sera déversé dans l'égout avec une grande quantité d'eau. Des objets pointus tels que aiguilles, seringues, trousses et ampoules doivent être mis dans des récipients durs, pourvus d'étiquette de mise en garde. Le personnel qui s'occupe de la destruction doit être mis au courant des mesures à prendre.
Le matériel doit être brûlé.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlande

Fabricant :

Comprimés:
Excella GmbH & Co. KG
Nürnberger Strasse 12
90537 Feucht
Allemagne

Poudre et solvant pour solution pour perfusion:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana N°90
43056 San Polo di Torrile (Parma)
Italy

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dénomination	Belgique	Luxembourg
ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés	BE058353	1998064496
ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion	BE164561	1996040269

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation :

Dénomination	Belgique	Luxembourg
ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés	26/01/1965	26/01/1965
ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion	01/05/1965	01/05/1965

B. Date de renouvellement de l'autorisation :

Dénomination	Belgique	Luxembourg
ALKERAN 2 mg comprimés pelliculés ALKERAN 50 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion	/	

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

	Belgique	Luxembourg
A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit :	Décembre 2009	
B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit :	06/2017	