



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

Agent
alkylant

- Cytotoxique : **agent alkylant bifonctionnel** (famille des moutardes azotées) qui 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 → mort cellulaire
- Indications :
 - traitement des patients atteints de **myélome multiple**
 - traitement des patients atteints d'un **adénocarcinome ovarien** avancé
 - traitement des patients atteints d'un **carcinome du sein** dans les stades avancés ou en complément de la chirurgie

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Comprimé pelliculé, blanc, dosé à **2 mg**
- Flacon de 50 comprimés muni d'un bouchon sécurité enfant
- Conservation au réfrigérateur à une température comprise entre + 2°C et + 8°C ; ne pas congeler.
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **sans restriction** (liste I)
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologie usuelle : elle dépend du protocole thérapeutique appliqué au patient et tient compte de l'indication et des éventuelles thérapeutiques associées.

- **Myélome multiple** : **0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours, toutes les 4 à 6 semaines**, en association avec 40 mg/jour de prednisone
- **Adénocarcinome ovarien** : **0,2 mg/kg/j pendant 5 jours, toutes les 4 à 8 semaines**, selon NFS
- **Carcinome du sein** : **0,15 mg/kg/j ou 6 mg/m² pendant 4 à 6 jours, toutes les 6 semaines** (posologie diminuée en cas d'apparition de myélotoxicité)

Adaptations possibles : surveillance étroite de l'hémogramme (effet myélosuppresseur du melphalan) et adaptation de la posologie si nécessaire → éviter les risques d'hypoplasie médullaire profonde et d'aplasie médullaire irréversible. La cytopénie pouvant continuer à s'aggraver après l'arrêt du traitement, celui-ci sera temporairement interrompu dès la survenue d'une leucopénie ou d'une thrombopénie profonde.



- **IR légère/modérée/sévère** : réduction de posologie non recommandée mais elle peut être envisagée initialement jusqu'à ce que la tolérance au traitement soit établie



- **IH légère/modérée/sévère** : aucune adaptation posologique

Modalités de prise : plusieurs prises/jour
à **heure fixe, 15 à 30 minutes avant les repas**

- **En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelle de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS



Surveillance hématologique étroite et posologie à adapter en conséquence pour éviter les risques d'hypoplasie médullaire profonde et d'aplasie médullaire irréversible.

◆ Fonction rénale



Risque d'insuffisance médullaire marquée chez l'insuffisant rénal

◆ Contraception



Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

◆ Grossesse/Allaitement



Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Prescription d'un vaccin inactivé lorsqu'il existe.
Association déconseillée	Fosphénytoïne, phénytoïne	Risque de survenue de convulsions par ↘ de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le melphalan, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du melphalan par ↗ de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
Précaution d'emploi	Olaparib	Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du melphalan (toxicité)
	Antivitamine K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)	↗ du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales ; interaction possible entre les AVK et le melphalan → contrôle plus fréquent de l'INR
A prendre en compte	Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	Immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho-prolifératif
	Flucytosine	Risque de majoration de la toxicité hématologique
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE).



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée (maculopapuleuse)	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (macules/papules couvrant 10-30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; nécessitant un traitement oral).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition).
Stomatite, mucite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide).

D'autres EI peuvent survenir : alopecie réversible, anémie hémolytique, atteintes hépatiques, réaction allergique...
(liste non exhaustive, voir RCP).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.



Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 25/10/2022) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)