

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INFORMATIONS SUR LA MÉDICATION DES PATIENTS

^{Pr}**Carmustine pour injection USP**

Poudre lyophilisée, 100 mg/fiole
Voies d'administration : Perfusions intraveineuses

Agent antinéoplasique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville, ON, Canada
L6H 6R4

Date de l'autorisation initiale :
Le 11 octobre 2022

Numéro de contrôle : 259916

CHANGEMENTS RÉCENTS CONCERNANT L'ÉTIQUETAGE

Aucun au moment de l'autorisation la plus récente.	
--	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections non applicables au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

CHANGEMENTS RÉCENTS CONCERNANT L'ÉTIQUETAGE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Recommandation et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations Particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Pédiatrie	11
7.1.4 Gériatrie	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.1 Interactions médicamenteuses	14
9.2 Interactions médicament-aliment	14
9.3 Interactions médicament-herbe	14
9.4 Interactions Avec les Analyses de Laboratoire	14
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mécanisme d'action	14
10.2 Pharmacodynamique	15
10.3 Pharmacocinétique	15
11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	16
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	19

14	ESSAIS CLINIQUES	19
15	MICROBIOLOGIE	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
	INFORMATIONS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Carmustine pour injection USP est indiqué comme traitement palliatif à la chirurgie et à la radiothérapie en monothérapie ou en association établie avec d'autres agents chimiothérapeutiques dans les cas suivants :

- Tumeurs cérébrales - glioblastome, médulloblastome, astrocytome et tumeurs cérébrales métastatiques.
- Myélome multiple - en association avec un glucocorticoïde tel que la prednisone.
- Maladie de Hodgkin - en tant que traitement secondaire en association avec d'autres médicaments approuvés chez les patients présentant une rechute pendant le traitement primaire ou ne répondant pas au traitement primaire.
- Lymphomes non hodgkiniens - en tant que traitement secondaire en association avec d'autres médicaments approuvés chez les patients présentant une rechute pendant le traitement primaire ou ne répondant pas au traitement primaire.
- Tumeurs du tractus gastro-intestinal.
- Mélanome malin lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible auprès de Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir [7.1.3 Pédiatrie](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données issues des études cliniques et de l'expérience suggèrent une sécurité ou une efficacité différente dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité à Carmustine pour injection USP (carmustine), à d'autres nitrosourées ou à tout excipient. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Femmes enceintes et allaitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#), [7.1.2 Allaitement](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Carmustine pour injection USP ne doit être utilisé que par des médecins ayant une expérience particulière dans le domaine de la chimiothérapie.
- Carmustine pour injection USP peut provoquer des effets secondaires graves courants tels que :
 - Dépression médullaire sévère ou myélosuppression
 - Toxicité hépatique
 - Insuffisance rénale sévère (phase terminale)
- L'hémogramme complet, les tests des fonctions hépatique et rénale sont vérifiés avant le traitement et régulièrement contrôlés pendant le traitement.
- Il convient d'utiliser Carmustine pour injection USP plus prudemment chez les enfants (<18 ans) en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Patients atteints d'insuffisance rénale.
- Patients pédiatriques et patients âgés.
- Chez les patients recevant un traitement combiné ou concomitant avec d'autres médicaments myélosuppresseurs ou chez lesquels les réserves de la moelle osseuse sont épuisées.

4.2 Recommandation et ajustement posologique

La dose recommandée de Carmustine pour injection USP en monothérapie chez les patients précédemment non traités est de 200 mg/m² par voie intraveineuse toutes les 6 semaines. Elle peut être administrée en une seule dose ou divisée en injections quotidiennes, par exemple 100 mg/m² sur 2 jours consécutifs.

Une nouvelle dose de Carmustine pour injection USP ne doit pas être administrée avant que les éléments sanguins circulants ne soient revenus à des niveaux acceptables (plaquettes supérieures à 100 000 cellules/mm³, leucocytes supérieurs à 4 000 cellules/mm³), ce qui se produit généralement dans les six semaines. L'hémogramme doit être surveillé fréquemment et les traitements répétés ne doivent pas être administrés avant six semaines en raison de la toxicité hématologique retardée.

Les doses suivantes à la dose initiale doivent être ajustées en fonction de la réponse hématologique du patient à la dose précédente, aussi bien en monothérapie qu'en association

avec d'autres médicaments myélosuppresseurs. Le plan suivant est suggéré comme guide pour l'ajustement posologique : **Tableau 1**

Nadir après la dose précédente		Pourcentage de la dose antérieure à administrer
Leucocytes	Plaquette	
> 4 000	> 100 000	100 %
3 000 - 3 999	75 000 - 99 999	100 %
2 000 - 2 999	25 000 - 74 999	70 %
< 2 000	< 25 000	50 %

Dans les cas où le nadir après la dose initiale est différent pour les leucocytes et les plaquettes (par exemple, leucocytes > 4 000 et plaquettes < 25 000), la valeur correspondant au pourcentage le plus faible de la dose antérieure doit être utilisée (par exemple, plaquettes < 25 000, un maximum de 50 % de la dose antérieure doit être donné).

Patients atteints d'insuffisance rénale

La dose de carmustine doit être réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée, en fonction du taux de filtration glomérulaire.

Gériatrie (65 ans)

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose devant se situer généralement dans la gamme inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de baisse de fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante et d'autres traitements médicamenteux.

Les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il convient d'être prudent dans le choix de la dose, de surveiller la fonction rénale et par conséquent de réduire la dose.

Pédiatrie (<18 ans) :

La carmustine est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.3 Reconstitution

Préparation de solutions intraveineuses

La poudre et le diluant stérile fourni (Alcool déshydraté injectable USP) doivent être amenés à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) avant d'être reconstitués.

Dissoudre complètement Carmustine pour injection USP (100 mg de poudre) avec 3 mL du diluant stérile fourni et diluer à 30 mL en ajoutant de façon aseptique 27 mL d'eau stérile pour injection à la solution alcoolique. Chaque mL de la solution concentrée pour perfusion

obtenue contiendra 3,3 mg decarmustine dans de l'éthanol à 10 % (pH 4,0 - 6,8). La carmustine doit être complètement dissoute dans l'éthanol avant d'ajouter de l'eau stérile pour injection.

La reconstitution selon les recommandations donne une solution claire, incolore à jaunâtre qui peut être conservée au réfrigérateur (2 à 8 °C) pendant 48 heures. La solution à diluer pour perfusion doit être vérifiée pour les précipitations avant utilisation. Si des précipités se sont formés, ils peuvent être dissous à nouveau en réchauffant la fiole à température ambiante et en l'agitant légèrement.

Pour préparer la perfusion prête à l'emploi, le concentré de solution pour perfusion (30 mL) doit être dilué immédiatement avec 500 mL de chlorure de sodium pour injection ou de dextrose à 5 % pour injection. La solution diluée de 530 mL (c'est-à-dire la solution prête à l'emploi) doit être mélangée pendant au moins 10 secondes avant d'être administrée. L'infusion prête à l'emploi doit être utilisée dans les 8 heures et protégée de la lumière. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un dispositif de perfusion en polyéthylène sans PVC, c'est-à-dire des récipients en verre ou en polypropylène.

Tableau 2- Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
Fiole en verre ambré de 30 mL contenant 100 mg de poudre	3 mL de diluant stérile	27 mL (eau stérile pour injection)	3,3 mg de carmustine dans 10 % d'éthanol

4.4 Administration

La solution reconstituée ne doit être utilisée que par voie intraveineuse et doit être administrée par perfusion IV lente sur une période de 1 à 2 heures, à l'abri de la lumière. Une perfusion IV rapide en moins d'une heure peut produire une douleur intense et une sensation de brûlure au site d'injection (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La formulation posologique lyophilisée est exempte d'agents de conservation et n'est pas conçue comme une fiole à doses multiples. L'infusion prête à l'emploi peut être conservée au réfrigérateur (2-8 °C) pendant 24 heures et, à l'abri de la lumière, pendant 6 heures supplémentaires à température ambiante (15 °C - 25 °C). (Pour plus d'informations voir [11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Le patient doit être traité de manière symptomatique en cas de surdosage.

Pour le traitement d'un surdosage suspecté de médicament, contactez le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3- Formes posologiques, Teneur, Composition et Conditionnement :

Voie d'administration	Formes posologiques/ Teneur/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (IV)	Poudre lyophilisée, 100 mg/ fiole	Poudre - pas d'excipients Diluant stérile – Alcool déshydraté injectable USP

Carmustine pour injection USP est disponible dans un emballage qui comprend une fiole en verre ambré de 30 mL avec un bouchon en caoutchouc (**non fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel**) contenant 100 mg de carmustine (poudre) et une fiole en verre avec un bouchon en caoutchouc (**non fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel**) contenant 3 mL de diluant stérile.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La carmustine ne doit être utilisée que par des médecins ayant une expérience particulière dans le domaine de la chimiothérapie.

Généralités

Administration parentérale

La compatibilité intra-artérielle n'a pas été testée. L'administration intra-artérielle par inadvertance peut provoquer des lésions tissulaires graves. L'injection directe expérimentale de carmustine dans l'artère carotide s'est accompagnée d'une toxicité oculaire.

L'administration de la carmustine peut entraîner des réactions au site d'administration. Compte tenu de la possibilité d'extravasation, une surveillance étroite du site de perfusion est recommandée pour détecter une éventuelle infiltration pendant l'administration. On ne connaît pas encore de méthode spéciale pour traiter l'extravasation. Le contact accidentel de la solution de perfusion reconstituée avec la peau a entraîné des brûlures et une pigmentation excessive des zones concernées. Une toxicité locale des tissus mous résultant d'une extravasation de la carmustine a été rapportée. L'infiltration de carmustine peut provoquer un gonflement, une douleur, un érythème, une brûlure et une nécrose cutanée.

Comorbidités et mauvais état de santé

Les patients présentant des comorbidités et un état pathologique moins bon sont plus exposés aux effets indésirables. Ceci est particulièrement important pour les patients âgés.

Carcinogénèse et mutagenèse

La carmustine a un effet cancérigène chez les rats et les souris, produisant une augmentation marquée de l'incidence des tumeurs à des doses proches de celles utilisées en clinique. Il faut soigneusement évaluer le bénéfice pour la mère par rapport au risque de toxicité pour la mère et le fœtus. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour une discussion sur les données animales.

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée, cependant, il faut tenir compte du fait que la quantité d'alcool de ce médicament peut affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Hématologique

Toxicité sur la moelle osseuse

La toxicité retardée et cumulative de la moelle osseuse est un effet indésirable fréquent et grave de la carmustine. Un hémogramme complet doit être contrôlé fréquemment pendant au moins six semaines après une dose. Si le nombre de plaquettes, de leucocytes ou d'érythrocytes circulants diminue en raison d'une chimiothérapie antérieure ou d'une autre cause, la dose doit être ajustée (voir Tableau 1, [4.2 Recommandation et ajustement posologique](#)). En outre, les fonctions hépatiques, rénales et pulmonaires doivent être examinées et surveillées régulièrement pendant le traitement par la carmustine. Il ne faut pas administrer des doses répétées de carmustine plus fréquemment que toutes les six semaines.

La myélosuppression est liée à la dose et à la dose cumulative, et est souvent biphasique. La thrombocytopénie est généralement plus prononcée que la leucopénie, mais les deux constituent des effets indésirables limitant la dose. L'anémie est fréquente, mais elle est généralement moins prononcée. La toxicité de la carmustine pour la moelle osseuse est cumulative et, par conséquent, il faut envisager d'ajuster la posologie en fonction des numérations sanguines nadir de la dose précédente (voir [4.2 Recommandation et ajustement posologique](#)).

Système respiratoire

Une toxicité pulmonaire a été observée chez jusqu'à 30 % des patients. L'apparition précoce de la toxicité pulmonaire (dans les 3 ans suivant le traitement) a entraîné des infiltrats pulmonaires et/ou une fibrose pulmonaire, dont certains ont été mortels. Les patients avaient entre 22 mois et 72 ans. Les facteurs de risque comprennent le tabagisme, les maladies respiratoires, les anomalies radiographiques existantes, l'irradiation séquentielle ou simultanée du thorax et l'association avec d'autres substances actives susceptibles de provoquer des lésions

pulmonaires. L'incidence des effets secondaires est susceptible d'être dose-dépendante. Des doses cumulées de 1200-1500 mg/m² ont été associées à une probabilité accrue de fibrose pulmonaire. La spirométrie (CVF, DLCO) doit être effectuée régulièrement pendant le traitement. Les patients qui présentent une valeur de base <70% de la capacité vitale expiratoire forcée (CVF) ou de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) attendue sont particulièrement à risque.

Des cas de fibrose pulmonaire d'apparition très tardive (jusqu'à 17 ans après le traitement) ont été observés chez des patients ayant reçu de la carmustine dans l'enfance ou l'adolescence.

Le suivi à long terme de 17 patients ayant survécu à des tumeurs cérébrales dans l'enfance a montré que 8 d'entre eux sont morts de fibrose pulmonaire. Deux de ces 8 décès sont survenus au cours des 3 premières années de traitement et 6 au cours des 8 à 13 années de traitement. L'âge moyen (au moment du traitement) des patients décédés était de 2,5 ans (1-12 ans) et l'âge moyen des survivants à long terme était de 10 ans (5-16 ans). Tous les patients âgés de moins de 5 ans au moment du traitement sont décédés de fibrose pulmonaire. La dose de carmustine, l'ajout de vincristine ou l'irradiation de la colonne vertébrale n'ont eu aucun effet sur l'issue fatale.

On a constaté une fibrose pulmonaire chez tous les survivants restants qui ont été disponibles pour le suivi. Le rapport risque-bénéfice du traitement à la carmustine doit être soigneusement étudié en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire.

Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques

Une nécrose hépatique peut survenir après l'administration de doses supérieures à celles recommandées dans les indications posologiques.

Surveillance et tests de laboratoire

En plus de l'hémogramme complet, les paramètres hépatiques et rénaux doivent également être vérifiés avant le traitement et contrôlés régulièrement pendant le traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

Des modifications rénales comprenant une diminution de la taille des reins, une azotémie progressive et une insuffisance rénale ont été observées après des doses cumulatives élevées et après un traitement à long terme par la carmustine et les nitrosourées apparentées.

Santé génésique : Potentiel féminin et masculine

- **Fertilité**

Des expériences ont montré que la carmustine est embryotoxique et tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin à des doses équivalentes aux doses humaines. La carmustine affecte également la fertilité des rats mâles à des doses légèrement supérieures à la dose humaine. La carmustine est cancérigène chez les rats et les souris à des doses approximativement équivalentes à celles utilisées dans les études cliniques, ce qui entraîne une augmentation marquée de l'incidence des tumeurs. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour une discussion sur les données animales.

7.1 Populations Particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la carmustine chez les femmes enceintes. Des effets toxiques sur la reproduction sont observés dans les études animales (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il est conseillé de ne pas utiliser la carmustine pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Allaitement

On ignore si la carmustine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour le nouveau-né/l'enfant ne peut être exclu. Les mères ne doivent pas allaiter pendant l'utilisation de la carmustine en raison du risque d'effets secondaires graves chez l'enfant (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Pédiatrie

Il faut être extrêmement prudent lorsque l'on utilise Carmustine pour injection USP chez les enfants en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1.4 Gériatrie

Aucune donnée d'étude clinique sur la carmustine n'est disponible pour les patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse est différente de celle des patients plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, la dose pour un patient âgé doit être choisie avec prudence, débutant généralement au bas de l'échelle

posologique, reflétant la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

La carmustine et ses métabolites sont en grande partie excrétés par le rein, et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Comme les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose et surveiller la fonction rénale (voir [4.2 Recommandation et ajustement posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil d'innocuité :

Le tableau comprend les événements indésirables présentés pendant le traitement médicamenteux mais qui n'ont pas nécessairement une relation de cause à effet avec le médicament. Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique. On inclut généralement les effets indésirables signalés chez plus de 1 % des patients dans la monographie du produit ou dans les essais pivots, et/ou considérés comme cliniquement importants. Lorsque des essais contrôlés par placebo sont disponibles, les événements indésirables sont inclus si leur incidence est supérieure de >5 % dans le groupe de traitement. Une dose de >200 mg/m² est définie comme une dose élevée.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant comprend les effets indésirables de la carmustine présentés par classe d'organe du système MedDRA et par convention de fréquence, présentés par ordre de gravité décroissante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)

Très rares ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue :

Classement des systèmes organiques de MedDRA	Fréquence	Effets indésirables Les effets secondaires cliniquement importants sont indiqués en italique dans le tableau
Infections et maladies parasitaires	Inconnu	<i>Infections opportunistes (y compris mortelles)</i>
<i>Tumeurs bénignes,</i>	Fréquent	<i>Leucémie aiguë, dysplasie de la moelle osseuse ; après une</i>

Classement des systèmes organiques de MedDRA	Fréquence	Effets indésirables Les effets secondaires cliniquement importants sont indiqués en italique dans le tableau
malignes et néoplasmes sans précision (incluant kystes et polypes)		utilisation à long terme.
	Inconnu	Affections malignes secondaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Myélosuppression (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Fréquent	Anémie
Troubles du système immunitaire	Inconnu	Réaction allergique
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête
	Rare	Encéphalopathie (traitement à forte dose et limitant la dose)
	Inconnu	Douleur musculaire
Maladies oculaires	Très Fréquent	Toxicité oculaire, injection conjonctivale transitoire et vision floue ; hémorragie rétinienne
	Rare	Neurorétinite
Maladie cardiaque	Très Fréquent	Hypotension due à la teneur en alcool des diluants (traitement à haute dose)
	Inconnu	Tachycardie, symptômes de douleur angineuse
Maladies vasculaires	Très Fréquent	Phlébite
	Rare	Maladie veino-occlusive (traitement à haute dose)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très Fréquent	Toxicité pulmonaire ¹ (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
	Rare	Fibrose interstitielle (à doses plus faibles)
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquents	Nausées et vomissements ² , apparaissant fréquemment dans les 2 à 4 heures après l'administration, durant 4 à 6 heures et liés à la dose.
	Inconnu	Entéro-colite du neutropénique
Maladies du foie et des voies biliaires	Fréquente	Hépatotoxicité, réversible, apparaissant avec un délai allant jusqu'à 60 jours après l'administration (traitement à forte dose et limitant la dose), se manifestant par une augmentation réversible de la bilirubine, des phosphatases alcalines et de l'ASAT.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Très Fréquent	Dermatite lors d'une application topique, s'améliore avec une concentration réduite du produit composé ; hyperpigmentation, temporaire, en cas de contact accidentel avec la peau.
	Fréquents	Réaction au site d'injection
	Inconnu	Risque d'extravasation : Agents vésicants
Troubles rénaux et des voies urinaires	Rare	Toxicité rénale (augmentée aux doses cumulées élevées).
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Rare	Gynécomastie
	Inconnu	Infertilité, tératogénèse

Classement des systèmes organiques de MedDRA	Fréquence	Effets indésirables Les effets secondaires cliniquement importants sont indiqués en italique dans le tableau
Troubles généraux et conditions au site d'administration	Fréquent	Sensation de brûlure au site d'injection
	Très rare	Thrombophlébite

¹ Lors du suivi clinique après commercialisation, la toxicité pulmonaire s'est également manifestée par une pneumonite et une pneumopathie interstitielle.

² L'administration préalable d'antiémétiques et de sédatifs s'avère efficace pour diminuer et parfois prévenir cet événement indésirable

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses

Cimétidine

L'utilisation concomitante entraîne un effet toxique de la carmustine retardé, majeur, suspecté, augmenté (en raison de l'inhibition du métabolisme de la carmustine) ou une myélotoxicité accrue (par exemple, leucopénie et neutropénie).

9.2 Interactions médicament-aliment

Sans objet.

9.3 Interactions médicament-herbe

Sans objet.

9.4 Interactions Avec les Analyses de Laboratoire

Sans objet.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

La carmustine (1,3-bis (2-chloroéthyl)-1-nitrosourée) est un agent antinéoplasique non spécifique de la phase du cycle cellulaire de type nitrosourée, qui exerce une cytotoxicité tumorale par de multiples mécanismes. En tant qu'agent alkylant, il peut alkyliser les sites réactifs sur les nucléoprotéines, interférant ainsi avec la synthèse et la réparation de l'ADN et de l'ARN. Il est capable de former des liaisons transversales inter-brins dans l'ADN, ce qui empêche la réplication et la transcription de l'ADN. En outre, la carmustine est connue pour carbamoyler les résidus de lysine sur les protéines, provoquant une inactivation irréversible des enzymes, notamment la glutathion réductase. L'activité carbamoylante de la carmustine

est généralement considérée comme moins importante que l'activité alkylante dans son action sur les tumeurs, mais la carbamoylation peut servir à inhiber la réparation de l'ADN.

10.2 Pharmacodynamique

Les activités antinéoplasiques et toxiques de la carmustine peuvent être attribuées à ses métabolites. La carmustine et les nitrosourées apparentées sont instables en solutions aqueuses et se dégradent spontanément en intermédiaires réactifs capables d'alkylation et de carbamoylation. Les intermédiaires alkylants seraient responsables de l'effet antitumoral de la carmustine. Cependant, les avis sont partagés quant au rôle des intermédiaires de carbamoylation en tant que médiateurs des effets biologiques des nitrosourées. D'une part, leur activité carbamoylante a été signalée comme contribuant aux propriétés cytotoxiques de leurs médicaments parents en inhibant les enzymes de réparation de l'ADN. D'autre part, il a été supposé que les espèces carbamoylantes peuvent médier certains des effets toxiques de la carmustine.

La carmustine traverse facilement la barrière hémato-encéphalique en raison de sa nature lipophile.

10.3 Pharmacocinétique

Distribution

La carmustine administrée par voie intraveineuse se dégrade rapidement, aucun médicament intact n'étant détectable après 15 minutes. En raison de sa bonne solubilité lipidique et du manque d'ionisation au pH physiologique, la carmustine traverse très bien la barrière hémato-encéphalique. Les niveaux de radioactivité dans le LCR sont au moins 50 % plus élevés que ceux mesurés simultanément dans le plasma. La cinétique de la carmustine chez l'homme est caractérisée par un modèle à deux chambres. Le taux plasmatique de carmustine diminue de manière biphasique après une perfusion intraveineuse de plus d'une heure.

Biotransformation

On suppose que les métabolites de la carmustine sont à l'origine de son activité antinéoplasique et toxique.

Élimination

Environ 60-70 % de la dose totale est excrétée dans l'urine en 96 heures et environ 10 % sous forme de CO₂ respiratoire. Aucune donnée n'est disponible pour les 20 à 30 % restants.

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

La solution pour perfusion est instable dans des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC). La solution de carmustine peut être administrée à partir de **fioles en verre ou de récipients en polypropylène uniquement** , en utilisant un dispositif de perfusion sans PVC.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés (voir [4.3 Reconstitution](#)).

Les fioles non ouvertes contenant la poudre sèche doivent être transportées et conservées à la température réfrigérée (2 à 8 °C). Il est également possible de transporter Carmustine pour injection USP sur de la glace carbonique, puis de les conserver à température réfrigérée (2 à 8 °C). La conservation des fioles non ouvertes selon les recommandations permettra d'éviter une décomposition importante jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Le produit lyophilisé ne contient aucun conservateur et est uniquement destiné à un usage unique.

Des phénomènes physiques allant de flocons pointus à une masse rigide peuvent se produire dans la fiole non ouverte sans que le principe actif, la carmustine, ne se décompose. La conservation de la carmustine à 27°C ou à des températures plus élevées transforme la substance en liquide en raison du faible point de fusion de la carmustine (environ 30,5 à 32,0 °C). Un film d'huile apparaîtra au fond de la fiole, ce qui indique une désintégration. Ceux-ci ne peuvent plus être utilisés. En cas d'incertitude quant à la réfrigération adéquate du produit lors de sa réception, la plus grande fiole de chaque carton individuel doit être inspectée immédiatement. Pour vérifier, la fiole est maintenue à la lumière vive. La carmustine se présente sous la forme d'une très petite quantité de flocons secs ou d'une masse sèche et rigide. Dans ce cas, Carmustine pour injection USP peut être utilisé et doit être réfrigéré immédiatement. La verrerie a été utilisée pour les données de stabilité rapportées dans cette section. Il convient donc d'utiliser uniquement des récipients en verre pour la production et l'application.

Après reconstitution et dilution

La perfusion prête à l'emploi (voir [4.3 Reconstitution](#), [4.4 Administration](#)) doit être utilisée dans les 8 heures et protégée de la lumière.

L'infusion prête à l'emploi peut être conservée au réfrigérateur (2 à 8 °C) pendant 24 heures et, à l'abri de la lumière, pendant 6 heures supplémentaires à température ambiante (15 ° - 25 °C).

La solution doit être protégée de la lumière pendant toute la durée de l'administration.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et la boîte après la péremption. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois en question.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Chaque emballage contient 1 fiole avec 100 mg de poudre (verre ambré de type I avec bouchon en caoutchouc) et 1 fiole (verre transparent de type I) avec 3 mL de solvant stérile.

La carmustine ne doit être utilisée que par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement des tumeurs.

Réservé à usage unique. N'utiliser que des solutions claires et incolores à jaunâtres. N'utiliser que des récipients en verre pour la production et l'application.

Il faut respecter strictement les mesures de précaution requises pour la manipulation des cytostatiques. Diverses directives ont été publiées à ce sujet. Les pratiques recommandées dans ces lignes directrices ne font pas l'objet d'un consensus général quant à leur nécessité ou à leur pertinence.

Le contact accidentel de la solution de perfusion finie avec la peau a provoqué des brûlures et une pigmentation excessive des zones concernées. Le contact de la peau ou d'une muqueuse avec le lyophilisat ou la solution de Carmustine pour injection USP doit être immédiatement lavé abondamment à l'eau.

Pour minimiser le risque d'exposition cutanée, il faut toujours porter des gants imperméables lors de la manipulation de fioles contenant Carmustine pour injection USP. Cela inclut toute manipulation de la préparation dans les cliniques, les pharmacies, les salles de stockage, les services de soins à domicile. En outre, également pendant le déballage et l'inspection, pendant le transport dans un bâtiment et pendant la préparation et l'administration de la dose.

Il faut respecter les directives relatives à la sécurité de la manipulation et de l'élimination des agents antinéoplasiques.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES : Manipulation et Élimination

Des procédures de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments anticancéreux doivent être envisagées. Plusieurs lignes directrices sur ce sujet ont été publiées. Il n'y a pas d'accord général sur le fait que toutes les procédures recommandées dans les directives sont nécessaires ou appropriées.

Le contact accidentel de Carmustine pour injection USP reconstitué avec la peau a provoqué des brûlures et une hyperpigmentation de la zone affectée.

Le personnel chargé de la préparation de Carmustine pour injection USP doit porter des lunettes de sécurité et des blouses et masques jetables. Il faut toujours porter des gants imperméables pour manipuler les fioles contenant la poudre lyophilisée Carmustine pour injection USP afin de réduire au minimum le risque d'exposition cutanée. Il

s'agit de toutes les activités de manipulation dans les établissements cliniques, les pharmacies, les entrepôts et les établissements de soins à domicile, y compris lors du déballage et de l'inspection, du transport dans un établissement et de la préparation et de l'administration des doses.

1. La préparation de Carmustine pour injection USP doit être effectuée dans une hotte à flux laminaire vertical (hotte biologique de classe II).

2. Il faut séparer toutes les aiguilles, seringues, fioles et autres matériaux qui ont été en contact avec Carmustine pour injection USP et les incinérer à 1 000 °C ou plus. Les conteneurs scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour être détruites. Des précautions appropriées doivent être prises lors de l'emballage de ces matériaux pour le transport.

3. Le personnel régulièrement impliqué dans la préparation et la manipulation de Carmustine pour injection USP doit subir des examens sanguins deux fois par an.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

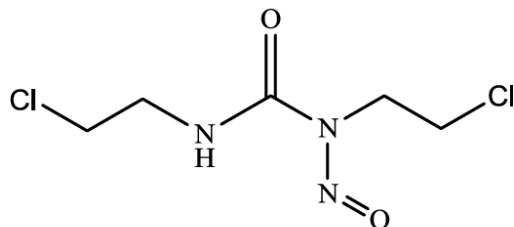
SUBSTANCE ACTIVE

Nom commercial : Carmustine pour injection USP

Nom propre : Carmustine

Nom chimique : 1,3 bis (2-chloroéthyl)-1-nitrosourée

Formule Développée :



Formule moléculaire : $C_5H_9Cl_2N_3O_2$

Poids moléculaire : 214,06

Propriétés physicochimiques : Carmustine pour injection USP (carmustine) est une nitrosourée qui se présente sous la forme de flocons fins, dentelés, cassants et de couleur jaune pâle dont le point de fusion se situe entre 30,5 et 32,0°C. Elle est sensible à la lumière et vésicante et se décompose facilement à température ambiante. Il est peu soluble dans l'eau et dans les solutions salines, assez soluble dans le propylène glycol, soluble dans l'alcool à 50 % et très soluble dans les lipides.

Il est le plus stable à pH 4, mais ne reste pas stable plus longtemps dans des solutions plus acides ainsi que dans des solutions aqueuses de pH supérieur à 7.

14 ESSAIS CLINIQUES

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

PHARMACOLOGIE

ANIMAL

Niveau plasmatique

Après une injection IV unique de 10 mg/kg chez le chien, le taux plasmatique de carmustine intacte atteint un pic de 30 mcg/mL avec une demi-vie inférieure à 15 minutes. La même demi-vie a également été constatée chez la souris. Il est intéressant de noter que les échantillons de plasma prélevés aussi tôt que 5 minutes après l'administration orale ou parentérale chez le singe ne contenaient pas de carmustine intacte.

Chez le singe, la demi-vie de la carmustine marquée au ^{14}C et de ses produits de dégradation, déterminée par le comptage du ^{14}C , est prolongée jusqu'à 22 heures après une injection IV unique de 10 mg/kg.

Une minute après la perfusion IV, la carmustine intacte a pu être détectée dans le LCR du chien et elle atteint 48 % de la concentration plasmatique après équilibrage.

Après injection IV, la carmustine intacte n'a pas été caractérisée dans le LCR du singe.

Des études avec de la carmustine marquée au ^{14}C ont montré qu'après une injection IV de 10 mg/kg chez le chien, on observe que la radioactivité pénètre rapidement dans le LCR et atteint 18 % du taux plasmatique une minute après l'administration du médicament. L'état d'équilibre se produit au bout de 15 minutes et la concentration de carmustine atteint environ 60 % de celle du plasma.

Le taux de carmustine dans le LCR 15 minutes après l'injection IV chez le singe était de 73% de celui du plasma et après 90 minutes, il atteignait 90%.

Excrétion urinaire

La carmustine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine dix minutes après une injection intraveineuse unique chez le chien. L'excrétion atteint un pic à environ 2 heures, puis diminue progressivement jusqu'à 3 heures plus tard. Néanmoins, dans aucun cas, la quantité totale de carmustine inchangée excrétée en 4 heures ne dépasse 0,1% de la dose.

Chez la souris, l'excrétion urinaire de la ^{14}C carmustine est rapide. Par exemple, il a atteint 62 % de la dose administrée 4 heures après une injection IV de 10 mg/kg. Cette excrétion est initialement plus rapide après administration intrapéritonéale que par voie sous-cutanée ou orale, mais aucune différence significative n'est constatée après 24 heures entre les différentes voies d'administration : le taux d'excrétion étant proche de 80 %.

Chez le singe, une moyenne de 68% de la radioactivité ^{14}C est récupérée dans l'urine 48 heures après une injection IV de 10 mg/kg de ^{14}C carmustine. L'excrétion urinaire supplémentaire est minime après 48 heures.

Chez le chien, l'excrétion urinaire est plutôt lente avec 16% en 2 heures et 30% en 6 heures après une dose IV de 10 mg/kg de ^{14}C carmustine.

Excrétion pulmonaire

Le CO_2 expiré a été collecté chez des souris ayant reçu une dose intrapéritonéale de carmustine marquée au ^{14}C . La récupération du CO_2 ^{14}C pendant 24 heures a représenté en moyenne 8,5 % de la dose radioactive. Pas plus de 2 % de la dose ont été collectés sous forme de $^{14}\text{CO}_2$ après administration IV chez le singe.

HUMAN

Liaison aux Protéines

Le degré moyen de liaison de la carmustine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 % à 0 C. (Les expériences ont été réalisées à 0 C en raison de l'extrême instabilité de la carmustine dans le plasma).

Niveau plasmatique

Les échantillons de plasma prélevés dès 5 minutes après l'administration du médicament par voie orale ou parentérale ne contenaient pas de carmustine intacte. Les concentrations plasmatiques de la radioactivité ont été prolongées avec une demi-vie d'environ 34 heures pour la carmustine ^{14}C administrée par voie orale et de 67 heures pour la carmustine administrée par voie intraveineuse.

LCR

Après administration IV de ^{14}C carmustine, on a trouvé du ^{14}C radioactif dans le LCR de l'homme qui s'est équilibré avec la radioactivité plasmatique en 1 heure environ, montrant 97 et 30 % du niveau plasmatique chez 2 hommes, respectivement.

Excrétion urinaire

Des quantités extrêmement faibles de carmustine intacte ont été détectées dans les échantillons d'urine prélevés une demi-heure après l'administration du médicament (IV ou orale). Les échantillons d'urine ne contenaient pas de carmustine non altérée après une demi-heure supplémentaire.

La radioactivité trouvée dans l'urine était étonnamment similaire chez tous les patients, quelle que soit la voie d'administration (IV ou orale), et tout à fait comparable à celle des singes. Après 96 heures, une moyenne de 65 % de l'isotope avait été récupérée dans l'urine.

Excrétion pulmonaire

Sur 24 heures, l'excrétion de la radioactivité de la ¹⁴C carmustine sous forme de ¹⁴CO₂ était d'environ 10 % de la dose après administration orale et de 6 % lorsqu'elle était administrée par voie IV. Bien que la carmustine soit bien absorbée après une administration orale, intrapéritonéale et sous-cutanée, elle est principalement utilisée par voie intraveineuse. La fraction active de la carmustine est encore inconnue, mais le taux élevé de dégradation de la carmustine dans le plasma suggère que l'activité biologique ainsi que la toxicité différée de la carmustine sont liées, au moins en partie, à ses produits de dégradation. Des études approfondies ont été menées sur la décomposition in vitro de la carmustine. Cependant, à ce jour, on ne sait rien de sa biodégradation, si ce n'est qu'une partie est excrétée sous forme de CO₂, comme cela a été déterminé avec de la carmustine marquée au ¹⁴C.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ de la carmustine a été établie chez le rat et la souris après différentes voies d'administration.

Espèce	Gamme posologique (mg/kg)	Voie	Calcul de la DL ₅₀ basé sur la période d'observation de	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	25,1 - 79,4	IV	21 jours	45
Souris	50,0 - 60,0	IM	48 jours	23
Souris	15,9 - 100,0	Orale (méthylcellulose)	21 jours	42
Souris	20,0 - 112,0	(IP)	25 jours	45
Rat	14,0 - 50,0	IV	23 jours	20
Rat	10,0 - 39,8	Oral	23 jours	20
Rat	10,0 - 39,8	Orale en solution saline	23 jours	20

Il est intéressant de noter les similitudes entre la toxicité de la voie IV et celle de la voie orale, tant chez la souris que chez le rat.

Des manifestations toxiques retardées de la carmustine ont été mises en évidence chez divers animaux incluant la souris, le rat, le chien et le singe. Ils comprennent les systèmes suivants dans l'ordre chronologique :

Systeme hématopoïétique

La carmustine supprime initialement plusieurs éléments hématopoïétiques de la moelle et les composants lymphoïdes de la rate et des ganglions, entraînant une leucopénie et une thrombocytopénie marquées et prolongées (2 à 3 semaines). La dépression médullaire était réversible si l'animal survivait.

Foie

Bien que des toxicités retardées soient couramment observées après l'exposition d'animaux de laboratoire à des agents alkylants, la carmustine a montré des manifestations toxiques hépatiques retardées étonnantes allant de 14 à 119 jours.

La fonction hépatique a été évaluée par une série de techniques standard après une dose orale unique de carmustine chez le rat. Après une semaine, toutes les doses de carmustine ont prolongé l'hypnose au pentobarbital et la rétention de la BSP. Par la suite, des élévations de la bilirubine sérique ont été observées, mais elles ont été retardées jusqu'à 63 jours à la dose la plus faible. La bilirubine sérique réagissait directement aux premiers stades, mais elle est ensuite passée à une réaction indirecte, ce qui coïncide avec une réduction de la rétention de BSP.

L'étude histopathologique a révélé une péricholangite précoce et une nécrose des canaux biliaires. Plus tard, une hyperplasie biliaire et une cirrhose se sont développées. Ces résultats révèlent une capacité unique de la carmustine à produire une toxicité bimodale prolongée et progressive entraînant une hyperbilirubinémie. Ces manifestations toxiques étaient également accompagnées d'une augmentation des ALT et AST ainsi que des phosphatases alcalines.

Rénal

Des lésions rénales sans pathologie rénale distinctive se sont traduites par une augmentation de l'azote uréique sanguin chez le singe et le chien après l'administration de carmustine par voie orale ou IV.

Autres

Il est à noter que l'on a souvent observé une perte de poids pendant le traitement à la carmustine et que cela semble être une manifestation des effets toxiques distincts de la carmustine. Le fait que la carmustine entraîne une réduction significative de l'absorption de glucose (54,4 %) et d'eau (50,0 %) dans l'intestin est pertinent pour cette observation.

INFORMATIONS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Carmustine pour injection USP

Lisez cette notice attentivement avant de commencer à prendre Carmustine pour injection USP et chaque fois que vous obtenez un renouvellement de votre ordonnance. Cette notice n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de votre situation médicale et de votre traitement. Demandez-lui aussi si de nouvelles informations concernant la Carmustine pour injection USP.

Mises en garde et précautions importantes

- **Carmustine pour injection USP** ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans l'utilisation de médicaments pour traiter le cancer.
- Votre professionnel de la santé doit vous faire passer régulièrement des tests sanguins. Cela permettra de vérifier la santé de votre foie et de vos reins, ainsi que la numération de vos cellules sanguines.
- **Carmustine pour injection USP** peut provoquer les effets secondaires graves suivants :
 - **Myélosuppression** (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse). Cela inclut la **thrombocytopénie** (faible nombre de plaquettes sanguines), la **leucopénie** (faible nombre de globules blancs) et l'**anémie** (faible nombre de globules rouges). Vous ne devez pas recevoir une dose de Carmustine pour injection USP plus souvent que toutes les 6 semaines. Votre professionnel de santé effectuera des analyses de sang pendant au moins 6 semaines après une dose. Ils examineront également la santé de votre foie, de vos reins et de vos poumons.
 - **Problèmes du foie.** De fortes doses de Carmustine pour injection USP peuvent provoquer des lésions hépatiques.
 - **Problèmes rénaux.** Le traitement par Carmustine pour injection USP à fortes doses et à long terme peut entraîner une diminution de la taille des reins, des lésions et une insuffisance rénale.
- **Carmustine pour injection USP** doit être utilisé chez les enfants (moins de 18 ans) avec une extrême prudence en raison du risque élevé de fibrose pulmonaire (lésions pulmonaires).

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires graves.

A quoi sert Carmustine pour injection USP ?

Carmustine pour injection USP est utilisé comme traitement palliatif (pour soulager et prévenir la souffrance), seul ou avec d'autres médicaments anticancéreux, chez les patients atteints de :

- Cancers du cerveau :
 - astrocytome, épendymome, glioblastome (tumeurs du cerveau ou de la moelle épinière)
 - gliome du tronc cérébral (tumeur du tronc cérébral)
 - médulloblastome (tumeur cérébrale du cervelet)
 - tumeurs cérébrales métastatiques (tumeurs qui se propagent à l'extérieur du cerveau)
- Leucémie (cancer du sang) :
 - Myélome multiple, avec un autre médicament comme la prednisone.
 - Lymphome de Hodgkin, avec ou sans autres médicaments anticancéreux
 - Lymphome non hodgkinien, avec ou sans autres médicaments anticancéreux
- Cancers du système digestif (tumeurs du tractus gastro-intestinal)
- Un type de cancer de la peau tel que le mélanome malin, avec d'autres médicaments anticancéreux

Comment fonctionne Carmustine pour injection USP ?

Carmustine pour injection USP contient de la carmustine, un type de médicament appelé agent alkylant. La carmustine aide à empêcher les cellules cancéreuses de se diviser, ce qui contribue à ralentir leur croissance.

Quels sont les ingrédients de Carmustine pour injection USP ?

Ingrédients médicamenteux : Carmustine

Ingrédients non médicinaux (diluants stériles) : Alcool déshydraté injectable USP

Carmustine pour injection USP se présente sous les formes posologiques suivantes :

Poudre lyophilisée, 100 mg/fiole

N'utilisez pas Carmustine pour injection USP si :

- Vous êtes allergique à la carmustine, à d'autres préparations de nitrosourées ou à l'un des autres composants de ce médicament.
- Vous souffrez de problèmes de moelle osseuse :
 - Faible taux de plaquettes sanguines (thrombocytes), de globules blancs (leucocytes) ou de globules rouges (érythrocytes)
- Vous souffrez de problèmes rénaux graves.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous avez moins de 18 ans.

Pour éviter les effets secondaires et assurer une bonne utilisation, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre Carmustine pour injection USP. Parlez de tous les problèmes ou états de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- Tabac
- Vous avez ou avez eu des problèmes pulmonaires
- Vous avez ou avez eu de graves problèmes rénaux
- Vous avez ou avez eu des résultats anormaux aux rayons X ou à la tomodensitométrie
- Vous avez ou avez eu une radiothérapie thoracique
- Vous avez subi une chimiothérapie auparavant
- Vous avez 65 ans ou plus

Autres avertissements dont vous devez prendre connaissance :

- **Réaction au site d'injection :** Carmustine pour injection USP peut fuir pendant que vous le recevez. Cela peut provoquer des gonflements, des douleurs, des éruptions, des brûlures et des infections autour de la zone. Votre professionnel de santé vous surveillera pour détecter les signes et symptômes d'une fuite autour du site d'injection.
- **Troubles pulmonaires :** Carmustine pour injection USP peut provoquer une **fibrose pulmonaire** (lésions pulmonaires). Votre professionnel de santé effectuera des tests pour vérifier la santé de vos poumons pendant le traitement. Les lésions pulmonaires peuvent survenir jusqu'à 17 ans après le traitement par Carmustine pour injection USP et peuvent entraîner la mort.

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Examens et tests : Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de santé avant et pendant votre traitement, qui effectuera des analyses de sang et vérifiera la santé de votre foie et de vos reins.

Grossesse et allaitement :

Patients féminins

- Ne prenez pas Carmustine pour injection USP si vous êtes enceinte. Cela peut nuire à votre bébé à naître.
- Si vous êtes en âge de procréer :
 - Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous pensez l'être pendant votre traitement par Carmustine pour injection USP.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez Carmustine pour injection USP.

Enfants : Carmustine pour injection USP ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison du risque élevé de lésions pulmonaires.

Personnes âgées : Votre professionnel de la santé peut vous prescrire une dose plus faible, en particulier si vous souffrez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments. Les patients âgés peuvent également présenter un risque plus élevé de problèmes hépatiques, rénaux et cardiaques.

Conduite et utilisation de machines : Carmustine pour injection USP contient de l'alcool. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, il est nécessaire de savoir comment Carmustine pour injection USP vous affecte.

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

- Un médicament utilisé pour réduire l'acide gastrique appelé cimétidine

Comment prendre Carmustine pour injection USP :

- Carmustine pour injection USP vous sera administré par un professionnel de la santé.
- La poudre est d'abord mélangée à une solution. Cette solution vous est ensuite administrée par voie veineuse par goutte-à-goutte sur une période d'une à deux heures.
- Carmustine pour injection USP est administré dans une veine par perfusion sur une période d'une à deux heures. La zone d'injection sera surveillée pendant l'administration.

Dose habituelle :

- La dose sera décidée en fonction de votre maladie et sera mesurée en fonction de votre taille corporelle. La posologie dépendra également du fait que Carmustine pour injection USP est administré ou non avec d'autres médicaments anticancéreux.
- Carmustine pour injection USP est généralement administré au moins toutes les 6 semaines. Votre professionnel de santé effectuera des tests de sang pour vérifier votre santé sanguine pendant le traitement.
- Votre professionnel de santé peut diminuer votre dose, arrêter votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut arriver si vous ressentez des effets secondaires graves.

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de Carmustine pour injection USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de Carmustine pour injection USP ?

Il ne s'agit pas de tous les effets secondaires possibles que vous pouvez avoir en prenant Carmustine pour injection USP. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, contactez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Nausées et vomissements sévères
- Éruption cutanée, démangeaisons cutanées (lorsqu'il est utilisé sur la peau)
- Assombrissement d'une zone de la peau ou des ongles en cas de contact accidentel avec l'aiguille
- Croissance mammaire chez les hommes
- Douleur musculaire
- Lésion tissulaire due à une fuite dans la zone d'injection
- Rythme cardiaque rapide, douleur thoracique

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêter la prise de médicament et obtenir une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Troubles oculaires : vision floue, perte de vision dans l'œil, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur oculaire, gonflement et démangeaison des paupières, diminution de la netteté de la vision, irritation des yeux, veines oculaires obstruées		√	
Hypotension (faible pression sanguine) : vertiges, évanouissements, étourdissements, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		√	

<p>Problèmes pulmonaires, y compris pneumopathie interstitielle, pneumonite, fibrose pulmonaire (maladies qui enflamment ou cicatrisent le tissu pulmonaire) : essoufflement au repos qui s'aggrave à l'effort, toux sèche, respiration sifflante, toux et oppression thoracique accompagnées de fièvre et de mucosités, faiblesse/fatigue persistante.</p>		√	
<p>Myélosuppression, y compris leucopénie, thrombocytopénie (forte diminution de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignements, ecchymoses, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection</p>		√	
<p>Thrombophlébite, Phlébite (gonflement d'une veine) : douleur, sensibilité, rougeur ou gonflement</p>		√	
<p>RÉQUENT</p>			

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêter la prise de médicament et obtenir une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves uniquement	Dans tous les cas	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse		√	
Dysplasie de la moelle osseuse ou leucémie aiguë (groupe de maladies dans lesquelles l'organisme produit un grand nombre de cellules sanguines anormales, cancer du sang) : Fièvre, infection, ecchymoses ou saignement facile, essoufflement, sang dans l'urine ou les selles, saignement des gencives, douleur osseuse, saignements de nez fréquents ou sévères, grosseurs dues au gonflement des ganglions lymphatiques dans et autour du cou, de l'avant-bras, de l'abdomen ou de l'aîne, peau pâle, essoufflement, faiblesse, fatigue ou manque général d'énergie ;		√	
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		√	
Réactions au site d'injection : cloques, démangeaisons, douleur, rougeur, gonflement, décoloration, lésions cutanées graves, sensibilité,		√	

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêter la prise de médicament et obtenir une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves uniquement	Dans tous les cas	
brûlure/chaleur dans la zone autour de l'injection			
RARE			
Encéphalopathie (trouble du cerveau) : faiblesse musculaire dans une région, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, contractions involontaires, tremblements, difficultés à parler ou à avaler, crises d'épilepsie		√	
Problèmes rénaux (lésions rénales) : douleurs dorsales et abdominales, changement de la couleur de l'urine (pâle ou foncée), diminution de la quantité d'urine produite, douleur ou gêne lors de la miction, gonflement des jambes et des chevilles.		√	
Neurorétinite (trouble oculaire) : diminution indolore de la vision, diminution de la vision des couleurs		√	
INCONNU			
Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, gonflement, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, démangeaisons, larmolement		√	
Infection : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation générale de malaise		√	
Entérocolite neutropénique (inflammation des intestins) : douleurs abdominales,		√	

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Arrêter la prise de médicament et obtenir une aide médicale immédiate
	Dans les cas graves uniquement	Dans tous les cas	
diarrhée, entraîne des nausées et des vomissements			
Malignités secondaires (cancers causés par la radiothérapie ou la chimiothérapie)		√	

Si vous souffrez d'un symptôme ou d'un effet secondaire dérangeant ne figurant pas dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration concernant les effets indésirables

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par la poste ou par télécopieur ; ou
- En appelant sans frais au 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 pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Ce médicament est conservé et éliminé par un professionnel de la santé.
- Fiole non ouverte : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Concentré reconstitué : À conserver au réfrigérateur (2-8 C) pendant 48 heures maximum.
- Perfusion prête à l'emploi : À conserver au réfrigérateur (2-8 C) pendant 24 heures, à l'abri de la lumière. S'il est protégé de la lumière, il peut être conservé pendant 6 heures supplémentaires, à température ambiante (15 C - 25 C).
- N'utilisez que des solutions limpides, incolores à jaunâtres
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui est indiquée sur l'étiquette et la boîte après la péremption. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois en question.

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour plus d'informations sur Carmustine pour injection USP :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant cette information sur les médicaments pour les patients en visitant la base de données des produits pharmaceutiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ; le site web du fabricant <http://www.sterimaxinc.com>, ou en composant le 1-800-881-3350.

Ce dépliant a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière autorisation : Le 11 octobre 2022.