

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**  
**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES**

**PrBiCNU\***

**Carmustine pour injection USP**

**Poudre lyophilisée, 100 mg/flacon**  
**Voies d'administration : perfusion intraveineuse**

**Agent antinéoplasique**

Marcan Pharmaceuticals Inc.  
2 Gurdwara Road, bureau 112  
Ottawa (Ontario), K2E 1A2  
Canada

Date de l'autorisation initiale :  
19 SEP 2017  
Date de révision :  
20 JUN 2023

\* Marque de commerce d'Emcure Pharmaceuticals Ltd.  
utilisée sous licence par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Numéro de contrôle : 269821

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

[4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution](#)

2022-11

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	12
7.1.3 Enfants et adolescents.....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>

9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	15
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
10.1	Mode d'action .....	15
10.2	Pharmacodynamie .....	15
10.3	Pharmacocinétique .....	16
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>19</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES .....</b>		<b>24</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

BiCNU (carmustine pour injection) 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

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

#### 1.2 Gériatrie

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients présentant une hypersensibilité au BiCNU (carmustine), à d'autres nitrosourées ou à tout excipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Femmes enceintes et qui allaitent (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#), [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- BiCNU (carmustine pour injection USP) ne doit être utilisé que par des médecins ayant une expérience particulière dans le domaine de la chimiothérapie.
- BiCNU 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 BiCNU 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 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Une nouvelle dose de BiCNU ne doit pas être administrée avant que les éléments sanguins circulants ne soient revenus à des niveaux acceptables (plaquettes supérieures à 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>, leucocytes supérieurs à 4 000 cellules/mm<sup>3</sup>), ce qui se produit généralement dans les six semaines. L'hémogramme doit être surveillée 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.

#### **Enfants (< 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**

Dissoudre la carmustine (100 mg de poudre) avec 3 mL du diluant stérile fourni (propylène glycol pour injection) jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Au besoin, remuer vigoureusement jusqu'à ce que la solution soit limpide.

Utiliser le flacon de propylène glycol pour effectuer la reconstitution lorsqu'il a atteint la température ambiante seulement; utiliser une aiguille de plus gros calibre (inférieur à 22) pour retirer le diluant du flacon.

Chaque millilitre de la solution mère reconstituée contiendra 33,3 mg de carmustine. La reconstitution, faite selon les recommandations, donne une solution jaunâtre.

La solution mère reconstituée doit être diluée davantage dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, jusqu'à l'obtention d'un volume maximal de 500 mL. La solution obtenue contient une concentration finale de 0,2 mg/mL de carmustine et doit être conservée à l'abri de la lumière.

Examiner les flacons de solution reconstituée avant utilisation pour vérifier s'il y a eu formation de cristaux. Si des cristaux sont observés, ils peuvent être dissous à nouveau en laissant le flacon atteindre la température ambiante et en l'agitant. Il convient de procéder à l'examen visuel des flacons avant l'administration pour vérifier si la solution reconstituée contient des particules ou si elle présente une altération de la couleur.

#### Après reconstitution et dilution

Après avoir été reconstituée selon les recommandations, la solution conservée dans un récipient en verre est stable pendant 480 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et pendant 24 heures à une température de 25 °C ± 2 °C. Examiner les flacons de solution reconstituée avant utilisation pour vérifier s'il y a eu formation de cristaux.

La solution diluée reconstituée doit être utilisée dans un délai de 8 heures, à une température de 25 °C ± 2 °C, et protégée de la lumière.

La solution diluée reconstituée peut être conservée au réfrigérateur (2-8 °C) pendant 48 heures et, à l'abri de la lumière, pendant 6 heures supplémentaires à une température de 25 °C ± 2 °C.

**Tableau 2 – Reconstitution**

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
100 mg de poudre	3 mL de diluant stérile	500 mL (3 mL de solution reconstituée et 497 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection OU 497 mL de solution de dextrose à 5 % pour injection)	0,2 mg/mL de carmustine

#### 4.4 Administration

La solution diluée 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 un flacon à doses multiples. Les récipients en verre ou en polypropylène renfermant la solution diluée reconstituée peuvent être conservés au réfrigérateur (2-8 °C) pendant 48 heures et, à l'abri de la lumière, pendant 6 heures supplémentaires à une température de 25 °C ± 2 °C. (Pour plus d'informations, voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#).)

#### 4.5 Dose oubliée

Sans objet.

### 5 SURDOSAGE

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

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

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 3** – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (IV)	Poudre lyophilisée, 100 mg/flacon	Poudre – pas d'excipients Diluant stérile – propylène glycol

BiCNU (carmustine pour injection, USP; DIN : 00297763) est présenté dans un emballage comprenant un flacon en verre ambré de 30 mL avec bouchon en caoutchouc butyle (**non fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel**) contenant 100 mg de carmustine (en poudre) et un flacon en verre 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.

### Cancérogenèse et mutagenèse

BiCNU 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 de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée; cependant, parmi les effets indésirables associés à l'emploi de ce médicament, on signale un risque d'étourdissements pouvant affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Le médicament contient du propylène glycol, qui produit les mêmes effets que l'alcool.

### 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 Posologie recommandée 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 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **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 1 200-1 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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 reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **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. BiCNU affecte également la fertilité des rats mâles à des doses légèrement supérieures à la dose humaine. BiCNU 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 Femmes qui allaitent

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 Enfants et adolescents

Il faut être extrêmement prudent lorsque l'on utilise BiCNU 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 Personnes âgées

Aucune donnée d'étude clinique sur BiCNU 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.

BiCNU 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 Posologie recommandée 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 sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement 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/m<sup>2</sup> est définie comme une dose élevée.

La liste sous forme de tableau des effets indésirables

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

Très fréquent (≥ 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 :

<b>Classement des systèmes organiques de MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b> Les effets secondaires cliniquement importants sont indiqués en italique dans le tableau
Infections et maladies parasitaires	Inconnu	Infections opportunistes (y compris mortelles)
Tumeurs bénignes, malignes et néoplasmes sans précision (incl. kystes et polypes)	Fréquent	Leucémie aiguë, dysplasie de la moelle osseuse; après une utilisation à long terme.
	Inconnu	Affections malignes secondaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Myélosuppression (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )
	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

<b>Classement des systèmes organiques de MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b> Les effets secondaires cliniquement importants sont indiqués en italique dans le tableau
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)
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	<i>Très fréquent</i>	<i>Toxicité pulmonaire<sup>1</sup> (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>)</i>
	Rare	Fibrose interstitielle (à doses plus faibles)
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	<i>Nausées et vomissements<sup>2</sup>, apparaissant fréquemment dans les 2 à 4 heures après l'administration, durant 4 à 6 heures et liés à la dose.</i>
	Inconnu	Entéro-colite neutropénique
Maladies du foie et des voies biliaires	Fréquent	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.
	Fréquent	Réaction au site d'injection
	Inconnu	Risque d'extravasation : Agents vésicants
Troubles rénaux et des voies urinaires	Rare	<i>Toxicité rénale (augmentée aux doses cumulées élevées).</i>
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Rare	Gynécomastie
	Inconnu	Infertilité, tératogenèse
Troubles généraux et conditions au site d'administration	Fréquent	Sensation de brûlure au site d'injection
	Très rare	Thrombophlébite

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

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

#### 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).

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Sans objet.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Sans objet.

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Sans objet.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode 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 alkylater 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 Pharmacodynamie**

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 CO<sub>2</sub> respiratoire. Aucune donnée n'est disponible pour les 20 à 30 % restants.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

La solution pour perfusion est instable dans des récipients en chlorure de polyvinyle (PVC). La solution de carmustine peut être administrée à partir de **flacons 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 flacons non ouverts contenant la poudre sèche doivent être transportés et conservés à la température réfrigérée (2 à 8 °C). Il est également possible de transporter les BiCNU sur de la glace carbonique, puis de les conserver à température réfrigérée (2 °C à 8 °C). La conservation des flacons non ouverts 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 le flacon non ouvert 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 °C à 32,0 °C). Un film d'huile apparaîtra au fond du flacon, 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, le plus grand flacon de chaque carton individuel doit être inspecté

immédiatement. Pour vérifier, le flacon est maintenu 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, BICNU 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

Après avoir été reconstituée selon les recommandations, la solution conservée dans un récipient en verre est stable pendant 480 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et pendant 24 heures à une température de 25 °C ± 2 °C. Examiner les flacons de solution reconstituée avant utilisation pour vérifier s'il y a eu formation de cristaux. Si des cristaux sont observés, ils peuvent être dissous à nouveau en laissant le flacon atteindre la température ambiante et en l'agitant. Conserver les flacons dans la boîte pour les protéger de la lumière.

La solution diluée reconstituée (voir [4.3 Reconstitution](#), [4.4 Administration](#)) doit être utilisée dans un délai de 8 heures, à une température de 25 °C ± 2 °C, et protégée de la lumière.

La solution diluée reconstituée peut être conservée au réfrigérateur (2-8 °C) pendant 48 heures et, à l'abri de la lumière, pendant 6 heures supplémentaires à une température de 25 °C ± 2 °C.

La solution doit être protégée de la lumière pendant toute la durée de l'administration. La solution diluée reconstituée est limpide, de couleur jaunâtre pâle et exempte de particules visibles.

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 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Chaque emballage contient 1 flacon avec 100 mg de poudre (flacon en verre ambré de type I avec bouchon en caoutchouc butyle) et 1 flacon (flacon en 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.

À usage unique exclusivement. N'utilisez que des solutions claires et incolores à jaune clair. N'utilisez 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 BiCNU 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 des ampoules sèches de BiCNU avec solvant. 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 BiCNU reconstitué avec la peau a provoqué des brûlures et une hyperpigmentation de la zone affectée.

Le personnel chargé de la préparation de BiCNU doit porter des lunettes de sécurité et des blouses et masques jetables. Il faut toujours porter des gants imperméables pour manipuler les flacons contenant la poudre lyophilisée BiCNU pour injection 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 BiCNU doit être effectuée dans une hotte à flux laminaire vertical (hotte biologique de classe II).
2. Il faut séparer toutes les aiguilles, seringues, flacons et autres matériaux qui ont été en contact avec BiCNU et les incinérer à 1 000 °C ou plus. Les conteneurs scellés peuvent exploser. Les flacons intacts doivent être retournés au fabricant pour être détruits. 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 BiCNU doit subir des examens sanguins deux fois par an.

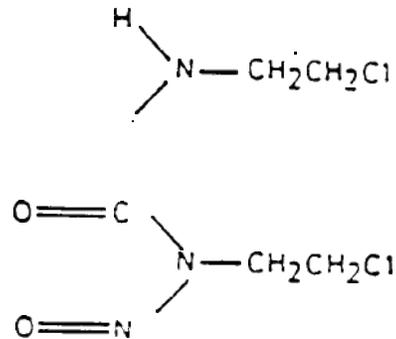
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom commercial : BiCNU  
Nom propre : Carmustine  
Nom chimique : 1,3 bis (2-chloroéthyl)-1-nitrosourée

Formule de structure :



Formule moléculaire : C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 214,06

Propriétés physicochimiques : BiCNU (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 ÉTUDES 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  $^{14}\text{C}$  et de ses produits de dégradation, déterminée par le comptage du  $^{14}\text{C}$ , 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 équilibre.

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

Des études avec de la carmustine marquée au  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  est récupérée dans l'urine 48 heures après une injection IV de 10 mg/kg de  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  carmustine.

#### Excrétion pulmonaire

Le  $\text{CO}_2$  expiré a été collecté chez des souris ayant reçu une dose intrapéritonéale de carmustine marquée au  $^{14}\text{C}$ . La récupération du  $\text{CO}_2$   $^{14}\text{C}$  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.

### HUMAIN

#### 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  $^{14}\text{C}$  administrée par voie orale et de 67 heures pour la carmustine administrée par voie intraveineuse.

#### LCR

Après administration IV de  $^{14}\text{C}$  carmustine, on a trouvé du  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  carmustine sous forme de  $^{14}\text{CO}_2$  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 CO<sub>2</sub>, comme cela a été déterminé avec de la carmustine marquée au <sup>14</sup>C.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> basé sur la période d'observation de	DL <sub>50</sub> (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 :

#### Système 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr BiCNU

#### Carmustine pour injection USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre BiCNU et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BiCNU.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **BiCNU** 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.
- **BiCNU** 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 BiCNU 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 BiCNU peuvent provoquer des lésions hépatiques.
  - **Problèmes rénaux.** Le traitement par BiCNU à fortes doses et à long terme peut entraîner une diminution de la taille des reins, des lésions et une insuffisance rénale.
- **BiCNU** 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.

#### Pourquoi utilise-t-on BiCNU?

**BiCNU** 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 BiCNU agit-il?**

**BiCNU** 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 BiCNU?**

Ingrédients médicinaux : carmustine

Ingrédients non médicinaux (diluants stériles) : propylène glycol

### **BiCNU se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Poudre lyophilisée, 100 mg/flacon

### **N'utilisez pas BiCNU dans les cas suivants :**

- 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.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser BiCNU, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :**

- Vous fumez
- 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 mises en garde**

- **Réaction au site d'injection :** BiCNU 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 :** BiCNU 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 BiCNU 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 BiCNU 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 BiCNU.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez BiCNU.

**Enfants :** BiCNU 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 de véhicules et utilisation de machines :** BiCNU est mélangé avec un liquide appelé « propylène glycol ». Attendez de savoir comment vous réagissez au traitement par BiCNU avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière. Consultez votre professionnel de la santé avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines puisque BiCNU peut causer des étourdissements, ce qui pourrait nuire à votre capacité d'effectuer de telles activités.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Les produits suivants pourraient interagir avec BiCNU :**

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

#### **Comment utiliser BiCNU?**

- BiCNU 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.

- BiCNU 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 BiCNU est administré ou non avec d'autres médicaments anticancéreux.
- BiCNU 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.

### **Surdose**

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

### **Dose oubliée**

- BiCNU doit être administré à intervalles fixes. Si vous manquez un traitement, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BiCNU?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez BiCNU. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez 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 la peau
- 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 graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Troubles oculaires</b> : 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		√	
<b>Hypotension</b> (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)		√	
<b>Problèmes pulmonaires, y compris pneumopathie interstitielle, pneumonite, fibrose pulmonaire</b> (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.		√	
<b>Myélosuppression, y compris leucopénie, thrombocytopénie</b> (forte diminution de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignements,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ecchymoses, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection			
<b>Thrombophlébite, phlébite</b> (gonflement d'une veine) : douleur, sensibilité, rougeur ou gonflement		√	
<b>COURANT</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse		√	
<b>Dysplasie de la moelle osseuse ou leucémie aiguë</b> (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		√	
<b>Troubles hépatiques</b> : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle			
<b>Réactions au site d'injection :</b> cloques, démangeaisons, douleur, rougeur, gonflement, décoloration, lésions cutanées graves, sensibilité, brûlure/chaleur dans la zone autour de l'injection		√	
<b>RARE</b>			
<b>Encéphalopathie</b> (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		√	
<b>Problèmes rénaux</b> (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.		√	
<b>Neurorétinite</b> (trouble oculaire) : diminution indolore de la vision, diminution de la vision des couleurs		√	
<b>INCONNU</b>			
<b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, gonflement,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, démangeaisons, larmolement			
<b>Infection</b> : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation générale de malaise		√	
<b>Entérocolite neutropénique</b> (inflammation des intestins) : douleurs abdominales, diarrhée, entraîne des nausées et des vomissements		√	
<b>Malignités secondaires</b> (cancers causés par la radiothérapie ou la chimiothérapie)		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

- Votre professionnel de la santé se chargera de la conservation et de la mise au rebut de ce médicament (flacon non ouvert, solution reconstituée et solution diluée reconstituée).

- 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 en savoir plus sur BiCNU :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant à l'adresse [www.marcanpharma.com](http://www.marcanpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 20 JUN 2023.