

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BiCNU*

(carmustine)

Poudre lyophilisée, 100 mg/fiole

Agent antinéoplasique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada.

Date de préparation :
25 août 2005

* MC de Bristol-Myers Squibb Company
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

N° de contrôle : 115905

Date de révision :
24 août 2007

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BiCNU*

(carmustine)

Poudre lyophilisée, 100 mg/ fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

ATTENTION : BiCNU (CARMUSTINE) EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUE SEULS DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE DEVRAIENT ADMINISTRER (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). ON DOIT EFFECTUER À INTERVALLES RÉGULIERS DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES ET RÉNALES. IL FAUT CESSER L'EMPLOI DU MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'UNE APLASIE MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'UN DYSFONCTIONNEMENT HÉPATIQUE OU RÉNAL.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BiCNU a un effet alkylant sur l'ADN et l'ARN et on a montré qu'il inhibe plusieurs enzymes par carbamoylation des acides aminés contenus dans les protéines. La carmustine ne présente pas de résistance croisée avec les autres agents alkylants.

On pense que les effets antinéoplasiques et toxiques de BiCNU sont attribuables aux métabolites. À la suite d'une série d'expériences menées *in vivo* et *in vitro* avec du formiate marqué au ^{14}C , de l'adénine marquée au ^{14}C en position 8 et de la DL-leucine-4,5 marqué au ^3H , les résultats obtenus par Wheeler et Bowdon indiquent que la carmustine entrave la synthèse *de novo* des nucléotides puriques et leur transformation en éléments de l'ADN, mais à un degré moindre en éléments de l'ARN. L'inhibition de la synthèse de l'ADN survient lorsque la synthèse des protéines n'est pas bloquée. Dans une étude plus récente, D.P. Groth et al. ont confirmé que la carmustine modifiait *de novo* la biosynthèse des purines. Les observations laissent supposer que la carmustine inhibe au moins une réaction comportant l'incorporation du C en position 8 du noyau purique. Ces effets biochimiques sont à peu près semblables aux effets, décrits par Wheeler et Alexander, d'autres agents alkylants biologiques reconnus, telles les moutardes azotées, et laissent entendre qu'on peut ajouter la carmustine à cette classe d'agents.

Toutefois, il a été démontré par évaluation chimique que les propriétés alkylantes de la carmustine sont plutôt faibles par rapport à celles des agents alkylants mentionnés ci-dessus et il reste encore à établir si cette activité est suffisante pour justifier les effets biologiques observés avec la carmustine.

En raison de sa grande liposolubilité et de l'absence relative d'ionisation à un pH physiologique, BiCNU traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. BiCNU, administré par voie intraveineuse, est rapidement transformé, sans trace de médicament intact décelable après 15 minutes. De 60 à 70 pour cent de la dose totale est excrétée dans l'urine dans les 96 heures qui suivent l'administration et 10 pour cent environ, par voie respiratoire sous forme de CO_2 . Le sort du reste du médicament reste indéterminé.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

BiCNU (carmustine) est indiqué comme traitement adjuvant à la chirurgie et à la radiothérapie, ou comme traitement d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques dans les cas suivants :

1. Tumeurs cérébrales primitives

BiCNU est une petite molécule qui est pratiquement non ionisée dans une solution aqueuse à un pH de 7, il est, par conséquent, très liposoluble. Ces caractéristiques lui permettent de franchir la barrière hémato-encéphalique et de se révéler utile dans le traitement des tumeurs cérébrales. En raison d'un taux de réponse globale de 47 %, BiCNU se compare favorablement à toute autre méthode de traitement des tumeurs cérébrales telles que le glioblastome, le gliome du tronc cérébral, le médulloblastome, l'astrocytome, l'épendymome et les tumeurs cérébrales métastatiques.

2. Lymphomes malins

BiCNU est indiqué dans le traitement de la maladie de Hodgkin et de l'hématosarcome non hodgkinien en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. BiCNU exerce une activité antinéoplasique remarquable sur la maladie de Hodgkin, même lorsque la tumeur est devenue réfractaire aux méthodes chimiothérapeutiques traditionnelles, y compris la radiothérapie.

Presque toutes les études portant sur le traitement de la maladie de Hodgkin par BiCNU ont entraîné un taux de réponse de 40 à 50 %.

3. Myélome multiple

BiCNU est efficace pour traiter le myélome, produisant une amélioration chez 30 % des patients. Administré en association avec la prednisone, il s'est révélé particulièrement efficace en permettant d'obtenir un taux de réponse de 70 %. BiCNU a été utilisé dans un schéma incluant cinq médicaments (melphalan, cyclophosphamide, prednisone et vincristine) chez 29 patients; le taux de réponse clinique a été de 90 %.

4. Mélanome malin (forme disséminée)

En association avec le sulfate de vincristine, BiCNU a entraîné un taux de réponse allant jusqu'à 45 % en présence de mélanome malin.

5. Cancer du tractus gastro-intestinal

On a obtenu un taux de réponse de 12,5 % lorsque BiCNU a été administré dans le traitement du cancer du tractus gastro-intestinal. Un tel résultat laisse supposer qu'il faut employer BiCNU seulement lorsque des agents plus appropriés se sont avérés inefficaces au stade avancé de la maladie.

CONTRE-INDICATIONS

BiCNU (carmustine) est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de sa préparation.

MISES EN GARDE

Appareil respiratoire : Une toxicité pulmonaire précoce survient habituellement dans les trois années qui suivent le début du traitement, et est caractérisée par des infiltrats pulmonaires, par la fibrose ou par les deux à la fois. Des cas de toxicité pulmonaire d'issue fatale ont été signalés. L'âge auquel cette toxicité pulmonaire s'est manifestée allait de 1 an et 10 mois jusqu'à 72 ans. Parmi les facteurs de risque, on note l'usage du tabac, la présence d'un trouble respiratoire, des anomalies radiographiques pré-existantes, une irradiation thoracique séquentielle ou concomitante et un traitement d'association avec d'autres agents qui causent des lésions pulmonaires. L'incidence de toxicité pulmonaire semble être reliée à la dose, des doses cumulatives totales de 1 200 à 1 500 mg/m² étant associées à un risque accru de fibrose pulmonaire.

On a également signalé des cas de fibrose pulmonaire à retardement, s'étant manifestée jusqu'à 17 ans après le traitement avec BiCNU. Lors d'une récente étude de suivi prolongée, menée chez 17 patients ayant survécu à des tumeurs cérébrales présentes pendant l'enfance, on a signalé huit décès (47 %), dus à une fibrose pulmonaire, dont deux sont survenus dans les trois premières années qui ont suivi le traitement et les six autres, dans les 8 à 13 années après le traitement. Chez les patients décédés, l'âge médian pendant le traitement était de 2,5 ans (entre 1 et 12 ans); l'âge médian des survivants à long terme était de 10 ans (entre 5 et 16 ans au moment du traitement). Les cinq enfants traités lorsqu'ils avaient moins de 5 ans sont morts par suite d'une fibrose pulmonaire. Dans cette série, la dose de BiCNU n'a pas eu d'effet sur l'issue fatale ni d'ailleurs l'administration concomitante de vincristine ou la radioexposition rachidienne. Chez tous les survivants qui ont participé au suivi, on a décelé la présence d'une fibrose pulmonaire. On doit donc soupeser avec attention les risques et les bienfaits du traitement par BiCNU, particulièrement chez les jeunes patients, en raison du risque extrêmement élevé de toxicité pulmonaire.

L'aplasie médullaire, notamment la thrombocytopénie et la leucopénie, qui peut favoriser les hémorragies et les infections foudroyantes chez un patient dont l'état est déjà compromis, est un effet toxique courant et grave de BiCNU (carmustine).

La manifestation d'une leucémie aiguë et d'une dysplasie médullaire a été signalée chez des patients ayant été traités par des nitrosourées.

BiCNU a été administré directement dans l'artère carotide; cette intervention, qui est expérimentale, a été associée à une toxicité oculaire.

PRÉCAUTIONS

BiCNU (carmustine) devrait être administré par des personnes expérimentées en chimiothérapie. Puisque la principale toxicité est la toxicité médullaire à retardement, on devrait effectuer à intervalles fréquents une numération globulaire complète au cours des 6 semaines au moins suivant l'administration d'une dose. Les doses de BiCNU ne devraient pas être administrées plus souvent qu'à des intervalles de 6 semaines. La toxicité médullaire entraînée

par BiCNU est cumulative; il faut donc adapter la posologie en fonction du nadir des numérations globulaires de la dose précédente (voir le tableau Adaptation posologique de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On devrait aussi effectuer des explorations fonctionnelles hépatiques et rénales.

Il faut effectuer au départ des épreuves fonctionnelles respiratoires et les refaire à intervalles fréquents pendant le traitement. Les patients présentant initialement une capacité vitale maximale (C.V.) ou une capacité de diffusion pulmonaire pour l'oxyde de carbone (DL_{CO}) inférieures à 70 %, sont particulièrement à risque.

Puisqu'on a observé des cas de toxicité pulmonaire à une fréquence allant jusqu'à 30 %, on devrait inciter les patients traités avec BiCNU à signaler immédiatement tout signe de complications respiratoires. Dans de tels cas, on devrait abandonner le traitement, évaluer les échanges gazeux respiratoires et effectuer une spirométrie. Au besoin, les patients devraient être traités avec des corticostéroïdes.

Grossesse

L'innocuité durant la grossesse n'a pas été établie. BiCNU est embryotoxique et tératogène chez les rates et embryotoxique chez les lapines à des doses correspondant à celles qui sont administrées chez les humains. À des doses quelque peu supérieures aux doses administrées aux humains, BiCNU altère la fertilité des rats mâles. BiCNU est cancérigène chez les rats et les souris; il entraîne une augmentation marquée de l'incidence des tumeurs à des doses similaires à celles qui sont administrées en clinique. On doit soupeser judicieusement les bienfaits pour la mère et les risques de toxicité pour la mère et le fœtus.

Femmes allaitantes : On ne sait pas si BiCNU est excrété dans le lait maternel, mais puisqu'il existe un risque de réactions indésirables graves chez les enfants allaités, il faut arrêter l'allaitement pendant le traitement par BiCNU.

Enfants : BiCNU devrait être administré avec une extrême prudence chez les enfants en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Personnes âgées : Il n'existe aucune donnée tirée d'études cliniques portant sur l'administration de BiCNU à des patients âgés de 65 ans ou plus permettant de déterminer si ces derniers répondent différemment au traitement par rapport aux patients moins âgés. L'expérience clinique signalée n'a pas révélé de différences en termes de réponses entre les patients âgés de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans. En général, le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence, en commençant habituellement par la plus faible dose de l'intervalle posologique, puisqu'il faut tenir compte de la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux.

BiCNU et ses métabolites sont excrétés de manière substantielle par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont davantage susceptibles de présenter une insuffisance rénale, on devrait choisir judicieusement la dose à administrer. De plus, on doit suivre de près la fonction rénale chez ces patients.

Interactions médicamenteuses

On a signalé une myélotoxicité accrue (p. ex., une leucopénie et une neutropénie) lorsque la carmustine est administrée en association avec la cimétidine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLESHématopoïèse

Thrombocytopénie (nombre de plaquettes inférieur à 100 000 cellules/mm³) et leucopénie (nombre de leucocytes inférieur à 4 000 cellules/mm³).

La dépression médullaire à retardement est un effet indésirable fréquent et grave associé à l'administration de BiCNU. Elle survient habituellement de 4 à 6 semaines après l'administration du médicament et elle est reliée à la dose. Les nadirs des numérations plaquettaires surviennent à la 4^e ou 5^e semaine et les nadirs des numérations leucocytaires, à la 5^e ou 6^e semaine suivant le traitement. L'aplasie médullaire est le principal facteur qui limite la dose de BiCNU, tout comme celle d'un bon nombre de médicaments de ce type. La thrombocytopénie est généralement plus grave que la leucopénie. Toutefois, ces toxicités peuvent toutes les deux limiter la dose. Une anémie survient aussi, mais elle est généralement moins grave.

BiCNU peut produire une aplasie médullaire cumulative (voir MISES EN GARDE).

On a signalé une leucémie aiguë ou des dysplasies de la moelle osseuse chez les patients recevant un traitement prolongé aux nitrosourées.

On a signalé une myélotoxicité accrue (p. ex., une leucopénie et une neutropénie) lorsque la carmustine est administrée en association avec la cimétidine (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Appareil respiratoire : On a signalé une toxicité pulmonaire induite par BiCNU dont la fréquence a atteint 30 % (voir les MISES EN GARDE).

Foie : BiCNU produit une hépatotoxicité réversible qui se manifeste par une élévation des concentrations de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine à la suite de l'administration de fortes doses. Cet effet a rarement été observé aux doses thérapeutiques. L'hépatotoxicité peut apparaître jusqu'à 60 jours après l'administration de la dose.

Peau : Une sensation de brûlure et une hyperémie au point d'injection sont courantes; par contre, la thrombose véritable est rare. Le contact accidentel de la peau avec la solution reconstituée de BiCNU entraîne une hyperpigmentation de la région touchée. L'administration rapide de BiCNU par voie i.v. peut provoquer, dans les 2 heures qui suivent, une rougeur intense de la peau et un épanchement de la conjonctive pouvant durer environ 4 heures. On a aussi signalé la présence de rash.

Reins : Chez les patients ayant reçu des doses massives cumulatives de BiCNU et de nitrosourées apparentées, on a signalé l'apparition, après un traitement prolongé, d'anomalies rénales telles que l'atrophie des reins, l'azotémie évolutive et l'insuffisance rénale. On a aussi signalé occasionnellement des lésions rénales chez des patients recevant des doses totales plus faibles.

Système nerveux : On a signalé de rares cas d'encéphalopathie.

Appareil gastro-intestinal : Des nausées et des vomissements se manifestent fréquemment dans les 2 heures suivant l'administration et persistent habituellement durant 4 à 6 heures; ces effets sont reliés à la dose. L'administration préalable d'un antiémétique et de sédatifs est efficace pour diminuer et parfois prévenir ces réactions indésirables.

Système endocrinien : On a observé de rares cas de gynécomastie.

Appareil cardiovasculaire : Hypotension, tachycardie.

Autres : Des douleurs musculaires ont été rarement signalées. On a aussi observé des cas de neurorétinite, de douleurs thoraciques, de céphalées et de réactions allergiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage, on doit amorcer un traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de BiCNU (carmustine) en monothérapie chez des patients n'ayant pas été traités auparavant est de 200 mg/m² par voie intraveineuse, toutes les 6 semaines. On peut administrer cette dose en une seule fois ou la fractionner en injections quotidiennes, par exemple, 100 mg/m², durant 2 jours consécutifs. Lorsque BiCNU est utilisé en association avec d'autres agents immunosuppresseurs ou chez des patients présentant une aplasie médullaire, il faut adapter la dose en conséquence.

On peut répéter le traitement avec BiCNU seulement lorsque les éléments du sang circulant sont revenus à une valeur acceptable (nombre de plaquettes et de leucocytes supérieur à 100 000 cellules/mm³ et à 4 000 cellules/mm³, respectivement); ce rétablissement se produit habituellement en six semaines. Il est essentiel de surveiller fréquemment les numérations globulaires et de ne pas répéter le traitement avant six semaines en raison de la toxicité à retardement.

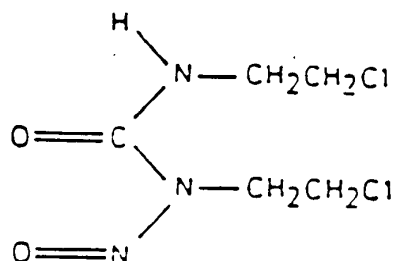
Il faut adapter les doses administrées après la dose initiale selon la réponse hématologique du patient à la dose précédente. Le tableau ci-dessous pourra servir de guide d'adaptation posologique :

Nadir après la dose antérieure		Pourcentage de la dose antérieure à administrer
Leucocytes	Plaquettes	
> 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 %

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

MÉDICAMENT

Nom de marque : BiCNU
 Dénomination commune : Carmustine
 Nom chimique : 1,3 bis (chloro-2-éthyl-2)-1-1 (nitrosourée)



Formule empirique : $C_5H_9N_3O_2Cl_2$
 Formule développée :

Poids moléculaire : 214,06

Description : BiCNU (carmustine) est une nitrosourée qui se présente sous forme de flocons jaune pâle, minces, dentelés et fragiles, dont le point de fusion se situe entre 30,5 °C et 32,0 °C. C'est un agent vésicant, sensible à la lumière, qui se décompose facilement à la température ambiante. Il est peu soluble dans l'eau et dans une solution saline, mais assez soluble dans le propylène glycol; il est soluble à 50 % dans l'alcool et est très liposoluble.

Sa stabilité est maximale à un pH de 4, mais dans des solutions plus acides ainsi que dans des solutions aqueuses dont le pH est supérieur à 7, sa stabilité est de très courte durée.

Montgomery et al. ont démontré que le mode de décomposition de la carmustine varie considérablement selon les conditions où les expériences ont été menées. On a identifié ses différents produits de dégradation qui sont : 2-chloroéthanol, 1-3-bis (2chloroéthyl) urée, acétaldéhyde, acide chlorhydrique, azote et dérivés d'isocyanate de 2-chloroéthyle.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

L'agent contenu dans les fioles n'ayant pas été ouvertes peut prendre divers aspects allant de flocons dentelés à une masse figée, sans aucun signe évident de décomposition de l'ingrédient actif, la carmustine. Ne pas utiliser le produit s'il s'est liquéfié.

Les fioles n'ayant pas été ouvertes contenant la poudre sèche devraient être expédiées sous réfrigération et conservées au réfrigérateur (entre 2 °C à 8 °C). On peut aussi expédier BiCNU sur de la glace sèche, puis l'entreposer au réfrigérateur (entre 2 °C à 8 °C). Ainsi, on prévient une dégradation importante du produit jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Si on entrepose les fioles intactes à la température ambiante normale (22 °C), l'agent se

décomposera lentement (environ 3 %) en l'espace de 36 jours.

REMARQUE IMPORTANTE

Le point de fusion de BiCNU (carmustine) est faible (environ 30,5 °C à 32 °C). L'exposition des fioles de médicament à des températures égales ou supérieures à celles-ci peut provoquer une liquéfaction de l'agent qui prendra l'apparence d'une pellicule huileuse au fond des fioles. Il s'agit d'un signe de décomposition et, dans ce cas, les fioles doivent être détruites. S'il existe un doute au sujet des conditions de réfrigération lors de l'expédition, vous devriez inspecter immédiatement la plus grosse fiole de chacune des boîtes. L'inspection des fioles doit se faire sous une lumière vive. La carmustine devrait se présenter sous la forme d'une très petite quantité de flocons secs ou d'une masse congelée sèche. Dans ces conditions, BiCNU peut être utilisé et devrait être mis au réfrigérateur immédiatement.

Pour obtenir les données sur la stabilité présentées dans cette section, on a utilisé des contenants de verre. Lors de l'administration de BiCNU, il ne faut utiliser que des contenants de verre.

RECONSTITUTION

Préparation des solutions intraveineuses

Pour faciliter la reconstitution, laisser reposer le diluant stérile fourni (éthanol absolu) jusqu'à ce qu'il atteigne une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), avant de le mélanger.

Dissoudre complètement BiCNU dans 3 mL du diluant stérile fourni, puis par une méthode aseptique, ajouter à la préparation d'alcool 27 mL d'eau stérile pour injection U.S.P. Un mL de solution ainsi préparée renferme 3,3 mg de BiCNU dans 10 % d'éthanol. (La dissolution dans l'éthanol doit être complète avant qu'on ajoute l'eau stérile pour injection.) Le contact accidentel de la solution reconstituée de BiCNU avec la peau peut provoquer une hyperpigmentation passagère des régions affectées. Si la poudre lyophilisée ou la solution de BiCNU entre en contact avec la peau, il faut immédiatement laver à fond la partie atteinte avec de l'eau et du savon. Si la poudre lyophilisée ou la solution de BiCNU entre en contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau.

La solution reconstituée selon les recommandations est transparente et d'incolore à jaune pâle; elle peut être diluée de nouveau dans une solution de chlorure de sodium pour injection U.S.P. ou de dextrose à 5 % pour injection U.S.P. La solution reconstituée doit être administrée par perfusion i.v. sur une période de 1 à 2 heures. Si on administre BiCNU en un plus court laps de temps, une douleur intense et une sensation de brûlure au point d'injection peuvent se manifester (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Stabilité de la solution reconstituée

La préparation lyophilisée ne contient pas d'agents de conservation et ne doit être utilisée que pour une seule administration.

La solution de BiCNU, reconstituée selon les recommandations, est stable pendant 24 heures au réfrigérateur (2 - 8 °C).

La solution reconstituée, diluée une fois de plus avec 500 mL de solution de chlorure de sodium pour injection U.S.P. ou de dextrose à 5 % pour injection U.S.P., conservée dans des

contenants de verre, devrait être utilisée dans les 8 heures qui suivent sa préparation et entreposée à l'abri de la lumière. Ces solutions sont également stables pendant 24 heures au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) et pendant 6 heures de plus, à la température ambiante (25 °C), à l'abri de la lumière. La préparation de BiCNU qui a été diluée de nouveau doit être utilisée immédiatement si elle n'est pas conservée au réfrigérateur.

REMARQUE : Avant d'utiliser la préparation reconstituée qui a été conservée au réfrigérateur, il faut l'examiner pour voir si des cristaux se sont formés. Le cas échéant, on peut les dissoudre en amenant le contenu de la fiole à la température ambiante et en l'agitant.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

Manipulation et mise au rebut

On devrait suivre les consignes relatives à la manipulation et à la mise au rebut des médicaments antinéoplasiques. Plusieurs directives à ce sujet ont déjà été publiées. Toutes les consignes indiquées ne sont pas considérées unanimement comme étant nécessaires ou appropriées.

Le contact accidentel de la solution reconstituée de BiCNU avec la peau peut provoquer une hyperpigmentation et une brûlure.

Le personnel qui prépare BiCNU doit porter des lunettes de protection, des masques et des blouses jetables. Pour réduire le risque d'exposition cutanée, le personnel chargé de préparer BiCNU devrait toujours porter des gants étanches lorsqu'il manipule les fioles renfermant la poudre lyophilisée pour injection. Cette précaution est de rigueur lors de toutes les activités de manutention, comme lors du déballage et de l'inspection, du déplacement, de la préparation et de l'administration des doses, que ce soit dans les cliniques, les pharmacies, les lieux d'entreposage et l'administration des soins à domicile.

1. Préparer BiCNU sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité, classe II).
2. Toutes les aiguilles, seringues, fioles et autres fournitures qui sont entrées en contact avec BiCNU doivent être isolées et incinérées à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui se chargera de leur destruction. Il faut prendre les précautions qui s'imposent au moment où l'on emballe le matériel pour le transport.
3. Le personnel régulièrement chargé de la préparation et de la manipulation de BiCNU doit se soumettre à des analyses de sang tous les six mois.

PRÉSENTATION

BiCNU (carmustine) est présenté dans un emballage contenant une fiole en verre de couleur ambre de 30 mL qui renferme 100 mg de carmustine et une ampoule qui renferme 3 mL de diluant stérile.

PHARMACOLOGIE

CHEZ L'ANIMAL

Concentrations plasmatiques

À la suite d'une seule injection i.v. de 10 mg/kg chez le chien, les concentrations plasmatiques de carmustine intacte atteignent un pic de 30 mcg/mL et sa demi-vie est de moins de 15 minutes. On a observé la même demi-vie chez la souris. Il est intéressant de noter que les échantillons de plasma prélevés chez le singe 5 minutes seulement après l'administration de la dose par voie orale ou parentérale 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 déterminés par le ^{14}C se prolonge jusqu'à 22 heures après une seule injection i.v. de 10 mg/kg.

Une minute après la perfusion i.v., on a pu déceler de la carmustine intacte dans le liquide céphalo-rachidien du chien et sa concentration plasmatique a atteint 48 % après équilibration.

À la suite d'une injection i.v., la carmustine intacte n'a pu être caractérisée dans le liquide céphalo-rachidien du singe.

Chez le chien, les études menées avec la carmustine marquée au ^{14}C ont montré que la radioactivité, après une injection i.v. de 10 mg/kg, pénètre rapidement le liquide céphalo-rachidien et atteint 18 % de sa concentration plasmatique une minute après l'administration du médicament. L'état d'équilibre est atteint dans les 15 minutes et la concentration de la carmustine représente environ 60 % de la concentration plasmatique.

Chez le singe, 15 minutes après l'injection i.v., la concentration de carmustine dans le liquide céphalo-rachidien s'est élevée à 73 % de la concentration plasmatique et elle a atteint jusqu'à 90 % après 90 minutes.

Excrétion urinaire

Dix minutes après une seule injection intraveineuse chez le chien, la carmustine intacte commence à être excrétée dans l'urine. L'excrétion atteint un pic après 2 heures environ et diminue graduellement au cours des 3 heures qui suivent. Néanmoins, en aucun cas la valeur totale de carmustine intacte, excrétée en l'espace de 4 heures, ne dépasse 0,1 % de la dose.

Chez la souris, l'excrétion urinaire de la carmustine marquée au ^{14}C est rapide. Par exemple, elle atteint 62 % de la dose administrée 4 heures après l'injection i.v. de 10 mg/kg. Initialement, l'élimination est plus rapide après l'administration par voie intrapéritonéale que par voie sous-cutanée ou orale mais, après 24 heures, on ne constate aucune différence notable entre ces diverses voies d'administration, le taux d'excrétion s'approchant de 80 %.

Chez le singe, 48 heures après une injection i.v. de 10 mg/kg de carmustine marquée au ^{14}C , on retrouve en moyenne 68 % de la radioactivité du ^{14}C dans l'urine. L'excrétion urinaire subséquente est minime après 48 heures.

Chez le chien, l'excrétion urinaire est plutôt lente, son taux étant de 16 % en 2 heures et de 30 % en 6 heures après une dose i.v. de 10 mg/kg de carmustine marquée au ^{14}C .

Excrétion pulmonaire

Le CO₂ expiré a été mesuré durant 24 heures chez des souris ayant reçu une dose intrapéritonéale de carmustine marquée au ¹⁴C. Après 24 heures, le ¹⁴CO₂ décelé équivalait en moyenne à 8,5 % de la dose radioactive. À la suite de l'administration i.v. chez des singes, on a retrouvé moins de 2 % de la dose sous forme de ¹⁴CO₂.

CHEZ L'HUMAIN

Liaison aux protéines

En moyenne, la liaison de la carmustine aux protéines plasmatiques est chez l'humain d'environ 80 % à 0 °C. (Les expériences ont été effectuées à 0 °C en raison de la très grande instabilité de la carmustine dans le plasma.)

Concentrations plasmatiques

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

Liquide céphalo-rachidien

Environ une heure après l'administration i.v. de carmustine marquée au ¹⁴C, on a décelé le ¹⁴C radioactif dans le liquide céphalo-rachidien en équilibre avec la radioactivité plasmatique en l'espace de une heure environ, à 97 % chez un homme et à 30 % chez un autre.

Excrétion urinaire

Des quantités infimes de carmustine intacte ont été retrouvées dans les échantillons d'urine recueillis une demi-heure après l'administration du médicament (par voie i.v. ou orale). Les échantillons d'urine prélevés après la seconde demi-heure ne contenaient pas de carmustine intacte.

L'excrétion urinaire de la radioactivité a été remarquablement semblable chez tous les patients, indépendamment de la voie d'administration (i.v. ou orale) et était comparable à ce que l'on a observé chez le singe. Après 96 heures, on a récupéré en moyenne 65 % de l'isotope dans l'urine.

Excrétion pulmonaire

Au cours d'une période de 24 heures, l'excrétion de la radioactivité de la carmustine marquée au ¹⁴C sous forme de ¹⁴CO₂ représentait environ 10 % de la dose administrée par voie orale et 6 % de celle administrée par voie i.v. Bien que la carmustine soit bien absorbée après l'administration par voies orale, intrapéritonéale et sous-cutanée, elle est surtout administrée par voie intraveineuse. La fraction active de la carmustine est encore inconnue, mais son taux élevé de dégradation dans le plasma laisse supposer que l'activité biologique ainsi que la toxicité à retardement de la carmustine sont reliées au moins en partie à ses produits de dégradation. *In vitro*, la décomposition de la carmustine a fait l'objet de nombreuses études; cependant, on ne connaît rien jusqu'à présent de sa biodégradation, sauf le fait qu'une partie de

cette substance est excrétée sous forme de CO_2 , tel qu'on a pu l'établir avec la carmustine marquée au ^{14}C .

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ de la carmustine a été établie chez le rat et la souris lors de l'administration de cet agent par diverses voies d'administration.

Espèces	Intervalle posologique (mg/kg)	Voie	Calcul de la DL₅₀ d'après une période d'observation de	DL₅₀
Souris	25,1 - 79,4	i.v.	21 jours	45
Souris	50,0 - 60,0	i.m.	48 jours	23
Souris	15,9 - 100,0	orale (méthyl-cellulose)	21 jours	42
Souris	20,0 - 112,0	intra-péritonéale	25 jours	45
Rat	14,0 - 50,0	i.v.	23 jours	20
Rat	10,0 - 39,8	orale	23 jours	20
Rat	10,0 - 39,8	orale dans une solution saline	23 jours	20

Il est intéressant de noter les similitudes entre les toxicités après l'administration par voies i.v. et orale chez les souris et chez les rats.

Les réactions toxiques à retardement ont été observées chez divers animaux incluant la souris, le rat, le chien et le singe. Ces manifestations induites par la carmustine ont affecté chronologiquement les systèmes et organes suivants :

Système hématopoïétique

Initialement, la carmustine supprime les divers éléments hématopoïétiques de la moelle et les substances lymphoïdes de la rate et des ganglions ce qui se traduit par une leucopénie et une thrombocytopénie marquées et prolongées (de 2 à 3 semaines). L'aplasie médullaire était réversible si l'animal survivait.

Foie

Bien que des toxicités à retardement soient fréquemment observées chez les animaux de laboratoire exposés à des agents alkylants, la carmustine a entraîné des manifestations importantes de toxicité hépatique à retardement dont le début se manifestait de 14 à 119 jours après l'administration.

À la suite d'une seule dose orale de carmustine chez les rats, la fonction hépatique a été évaluée par une série de procédés standard. Après une semaine, toutes les doses de carmustine ont prolongé l'hypnose par le pentobarbital et la rétention de la BSP. On a ultérieurement noté des élévations des concentrations de bilirubine sérique, mais, après l'administration de la dose la plus faible, jusqu'à 63 jours se sont écoulés avant leur

manifestation. La réponse de la bilirubine sérique a été directe aux premiers stades, mais elle est devenue indirecte ultérieurement coïncidant avec une diminution de la rétention de la BSP.

Les études histopathologiques ont révélé la présence d'une péricholangite et d'une nécrose précoce des canalicules biliaires. Par la suite, on a noté des signes d'hyperplasie biliaire et de cirrhose. Ces observations révèlent la capacité exclusive de la carmustine de produire une toxicité bimodale évolutive et prolongée se traduisant par une hyperbilirubinémie. Ces manifestations toxiques s'accompagnaient également d'une élévation des concentrations d'ALT et d'AST et de phosphatase alcaline.

Reins

Une lésion rénale exempte de signes pathologiques distincts s'est traduite par une élévation des concentrations d'azote uréique chez le singe et le chien à la suite de l'administration de carmustine par voie orale ou i.v.

Autres

Il est à noter qu'une perte pondérale au cours du traitement par la carmustine a souvent été observée; elle semble représenter une manifestation des effets toxiques propres à la carmustine. On a constaté, relativement à cette observation, que la carmustine entraîne une diminution importante de l'absorption de glucose (54,4 %) et d'eau (50,0 %) dans l'intestin.

RÉFÉRENCES

1. Agre K Dr.
Résumé d'études cliniques.
Laboratoires Bristol, Syracuse, N.Y.
2. ASHP Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs.
Am J Hosp Pharm 1990; 47:1033-1049.
3. Bergsagel DE et al.
Plasma Cell Myeloma, An interpretive review.
Cancer, décembre 1972; 1588-1594.
4. Carter SK et al.
Nitrosoureas: 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC-409962; BCNU) and 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (NSC-79037) CCNU)--clinical brochure. Cancer Chemother Rep, Pt. 3, décembre 1968; 1(1): 115-151.
5. DeVita VT et al.
The physiological disposition of the carcinostatic 1,3-bis (2-chloroethyl-1-nitrosourea (BCNU) in man and animals.
Clin Pharmacol Ther 1967; 8:566-577.
6. Durant JR, Norgard MJ, Murad TM, Bartolucci AA et Langford KH
Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU).
Ann Intern Med 1979; 90:191-194.
7. Fewer D et al.
The chemotherapy of brain tumors. Clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine.
JAMA 1972; 222(5):549-552.
8. Five-drug regimen helps myeloma patients
JAMA, Medical News, mai 21, 1973; 224(8):1080-1081.
9. Groth DP et al.
Selective metabolic effects of 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea upon de novo purine biosynthesis. Cancer Res, mars 1971; 31:332-336.
10. Johnston TP et al.
The synthesis of antineoplastic agents XXXII. N-nitrosoureas.
I J Med Chem, novembre 1963; 6:669-681.
11. Katz ME et Glick JH
Nitrosoureas: A reappraisal of clinical trials.
Cancer Clin Trials 1979; 2:297-316.
12. Loo TL et al.
The antitumor agent, 1-3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea.
J Pharm Sci, mai 1966; 55:492-497.

13. Marsh JC et al.
Treatment of Hodgkin's disease and other cancers with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) Cancer Chemother Rep 1971; 55(5):599-606.
14. McLennan R et Taylor HR
Optic Neuroretinitis in Association with BCNU and Procarbazine Therapy.
Med Pediatr Oncol 1978; 4:43-48.
15. Moertel GC et al.
Therapy of advanced gastrointestinal cancer with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU).
Clin Pharmacol Ther, sept.- oct. 1968; 9:652-656.
16. Montgomery JA et al.
The modes of decomposition of 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea and related compounds.
J Med Chem, juillet 1967; 10:668-674.
17. Moon JH
Combination chemotherapy in malignant melanoma.
Cancer, août 1970; 26:468-473.
18. O'Driscoll BR et al.
Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with Carmustine (BiCNU) in childhood.
N Engl J Med 1990; 323(6):378-382.
19. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs.
Am J Hosp Pharm 1986; 43:1193-1204.
20. Sapru HM et al.
Comparative evaluation of the effects of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) hydroxyurea (HU) and nitrogen mustard (HN2) on in vivo intestinal glucose and water absorption in the rat.
Pediatr Proc 1970; 29(résumé n° 53):256.
21. Schacht RG, Feiner HD, Gallo GR, Lieberman A et Baldwin DS
Nephrotoxicity of nitrosoureas.
Cancer 1981; 48:1328-1334.
22. Schorer AE, Oken MM et Johnson GJ
Gynecomastia with nitrosourea therapy.
Cancer Treat Rep 1978; 62(4):574-575.
23. Selber RG, Jacobs SA, Moore PB, Wald M, Fisher ER, Cohen M et Bellot P
1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) - induced pulmonary fibrosis.
Neurosurgery 1980; 7(6):560-565.
24. Stewart DJ et al.
Intracarotid chemotherapy with a combination of 1,3-Bis(2-Chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), cis-Diaminedichloroplatinum (cisplatin), and 4'-O-Demethyl-1-0-(4,6-0-2-

- thenylidene-B-D-glucopyranosyl) epipodophyllotoxin (VM-26) in the treatment of primary and metastatic brain tumors.
Neurosurgery 1984; 15(6):828-833.
25. Thompson GR et al.
The hepatotoxicity of 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) in rats.
J Pharmacol Exp Ther, mars 1969; 166:104-112.
 26. Weiss RB et Issell BF
The nitrosoureas: Carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU).
Cancer Treat Rep 1982; 9:313-330.
 27. Wheeler Glynn P et al.
Alkylating activity of 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea and related compounds.
J Med Chem, mars 1967; 10:259-261.
 28. Wheeler Glynn P et al.
Some effects of 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea upon the synthesis of protein and nucleic acids in vivo and in vitro.
Cancer Res 1965; 25:170-178.
 29. Wheeler Glynn P et al.
Studies with Mustards. VI. Effects of alkylating agents upon nucleic acid synthesis in bilaterally grown sensitive and resistant tumors.
Cancer Res, sept. 1964; 24.
 30. Wheeler Glynn P et al.
Distribution of ¹⁴C-labeled 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC-409962) in tissues of mice and hamsters after intraperitoneal administration of the agent.
Cancer Chemother Rep, nov. 1964; n° 42:9-12.
 31. Wilson CB et al.
1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC-409962) in the treatment of brain tumors.
Cancer Chemother Rep, Pt. 1, août 1970; 54:273-281.
 32. Young RC et al.
Treatment of advanced Hodgkin's disease (1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea) BCNU.
N Engl J Med, août 1971; 285:475-479.