

Septembre 2007

## Recommandation sur la réalisation de préparations à l'hôpital de carmustine en solution à diluer pour application cutanée

### Les messages-clés

- La carmustine (BICNU<sup>®</sup>) est un cytotoxique disponible pour la voie injectable et indiqué dans le cadre de son AMM dans les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, les myélomes multiples, les lymphomes hodgkiniens, les lymphomes non hodgkiniens et les mélanomes.

- La chlorméthine (CARYOLYSINE<sup>®</sup>) est un cytotoxique indiqué dans le cadre de son AMM notamment dans le traitement par application cutanée du lymphome cutané T épidermotrope.

- Compte tenu de l'intolérance de certains patients à la chlorméthine et plus récemment afin de pallier la rupture de stock de la spécialité correspondante (CARYOLYSINE<sup>®</sup>), des préparations de carmustine en solution à diluer pour application cutanée sont réalisées au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé en France.

Dans l'attente du prochain protocole d'utilisation thérapeutique qui précisera les situations acceptables d'utilisation de la carmustine en application cutanée au regard des éléments les plus récents de prise en charge des lymphomes cutanés, l'Afssaps souhaite préciser dans un premier temps, les modalités de réalisation des préparations de carmustine.

- Le but de cette recommandation est d'harmoniser et d'encadrer les pratiques de préparation de carmustine par les PUI en proposant pour ce médicament, un mode de préparation, de contrôle et de dispensation au patient.

- La préparation de carmustine est réalisée conformément au projet de Bonnes pratiques de préparations (BPP) et notamment au chapitre VII portant sur les préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement.

Il est recommandé de préparer à partir de la spécialité de carmustine, une solution alcoolique de 2 mg/ml dont la durée de conservation, en l'état actuel des connaissances, ne devra pas excéder 2 mois<sup>1</sup>. Cette solution est diluée extemporanément avant utilisation.

- Toute dispensation doit être accompagnée de la fiche d'information des patients préparée par l'Institut National du Cancer (Inca) disponible sur le site internet de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr>) et de l'Inca (<http://www.e-cancer.fr>).

<sup>1</sup> La durée de conservation de 2 mois repose sur des données de stabilité issues de la littérature.

## **1. Introduction – Etat des lieux**

- Depuis fin janvier 2006, la spécialité CARYOLYSINE® 10mg (chlorméthine), solution à diluer et solvant pour solution injectable et pour application cutanée n'est plus disponible en France et ce pour une période encore indéterminée.  
Compte tenu du caractère indispensable de ce médicament, notamment pour le traitement de certains lymphomes cutanés, l'Afssaps a évalué et a autorisé la distribution de la spécialité MUSTARGEN® *for injection* (chlorméthine) commercialisée aux Etats-Unis, dans le cadre d'autorisations d'importation. Cependant, les stocks alloués à la France par le fabricant américain ne sont pas suffisants.
- Par ailleurs, certains patients présentent une intolérance à l'administration de chlorméthine par voie locale.
- En conséquence, des préparations de carmustine en solution à diluer pour application cutanée sont actuellement réalisées au sein de plusieurs hôpitaux.
- Ces préparations de carmustine peuvent avoir le statut de préparation magistrale ou de préparations hospitalières (PH).

Pour rappel, une préparation magistrale est définie comme tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, (...) dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit (...).

Une PH est définie comme tout médicament préparé selon les indications de la pharmacopée, en conformité avec le projet de Bonnes Pratiques de Préparations et en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée. Depuis novembre 2004, conformément à l'arrêté du 29 décembre 2003, les PH doivent faire l'objet d'une déclaration à l'Afssaps.

- Le projet de Bonnes pratiques de préparations (BPP), mises en enquête publique et prochainement en vigueur, s'appliquent aux préparations magistrales et hospitalières réalisées dans les pharmacies à usage intérieur (PUI). Aussi la préparation de carmustine décrite ci-après est réalisée conformément aux BPP et notamment au chapitre VII, portant sur les préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement.

## **2. Précautions de manipulation**

- Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ce produit.
- La préparation doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance du médicament utilisé, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule.
- Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.
- Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. Les déchets générés par les traitements anticancéreux sont éliminés selon les dispositions de la circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006. Dans le cas de la carmustine, l'eau de javel est préconisée pour décontaminer toute surface ou tout matériel ayant été en contact avec ce produit.

### **3 Mode de préparation**

- Dissoudre le contenu du flacon de la spécialité de Carmustine (100 mg) dans 50 ml d'éthanol à 95% afin d'obtenir une solution mère de concentration égale à 2 mg/ml.
- Conserver cette solution à l'abri de la lumière (dans des flacons de verre teinté ou recouverts de papier aluminium), à une température comprise entre +2°C et +8°C et pendant une période maximale de 2 mois<sup>2</sup>.
- L'étiquetage est conforme à la réglementation en vigueur et aux BPP (coordonnées de la PUI, dénomination de la PH, forme pharmaceutique, voie d'administration, dosage – carmustine 2 mg/ml, solution à diluer pour application cutanée-, numéro d'ordonnancier, date limite d'utilisation ...). De plus, il comporte :
  - une étiquette rouge comportant un fond blanc de dimension suffisante (afin d'y inscrire le nom et l'adresse du pharmacien, le numéro d'enregistrement, la posologie et le mode d'emploi) et les mentions spécifiques suivantes imprimées en caractères noirs : « Ne pas avaler », « Uniquement sur ordonnance », « Cytotoxique », « Ne pas appliquer sans dilution préalable » ;
  - une contre-étiquette portant la mention « Respecter les doses prescrites » en caractères noirs sur fond rouge ;
  - les mentions « Ne laisser ni à la portée, ni à la vue des enfants » et « A conserver entre +2°C et +8°C » ;

### **4 Contrôle de la préparation**

Le principe de la méthode de dosage de la carmustine décrit dans la Pharmacopée Européenne (spectrométrie UV) est retenu pour le dosage en routine de la préparation de carmustine à 2 mg/ml. Un protocole détaillé et adapté à cette préparation sera proposé ultérieurement.

### **5 Dispensation au patient**

- Délivrer le kit de reconstitution (solution de carmustine, eau «versable», matériel de reconstitution) au patient accompagné :
  - d'un container isotherme pour le transport jusqu'au domicile du patient permettant le maintien des flacons contenant la solution de carmustine en position verticale afin d'éviter tout contact du produit avec le bouchon et tout risque de fuites ;
  - d'un protocole de reconstitution de la solution (cf. infra) ;
  - du matériel de protection et d'élimination des déchets ;
  - de la fiche de conseils d'utilisation et de précautions d'emploi pour le patient selon le protocole suivi par la PUI, option 1 ou option 2 ci-dessous.

#### ***Protocole de reconstitution de la solution :***

2 options sont possibles selon que la solution de carmustine est dispensée en flacon de 125 ml ou en dose unitaire de 60 ml (veillez à bien remettre la fiche d'information adaptée au protocole retenu) :

- **OPTION 1 :**

#### **Contenu du kit de reconstitution fourni par la PUI :**

- solution alcoolique de carmustine à 2 mg/ml dans un flacon de 125 ml en verre teinté ou protégé de la lumière par du papier aluminium ;
  - suremballage de ce flacon ;
  - eau ppi «versable» en flacon de 0.5 à 1 l ;
- et en quantité nécessaire pour la durée du traitement ;
- flacons vides à usage unique et autant de bouchons ;
  - seringues de 5 ml munies d'une aiguille pour prélever la solution alcoolique de carmustine ;
  - seringues pour prélever 55 ml d'eau.

<sup>2</sup> La durée de conservation de 2 mois repose sur des données de stabilité issues de la littérature.

Mode de reconstitution par le patient ou par l'infirmière :

- verser dans un flacon à usage unique, 55 ml d'eau ppi « versable » puis lentement 5 ml de la solution mère (les volumes de solution alcoolique de carmustine et d'eau ppi «versable» sont respectivement prélevés à l'aide des seringues réservées à cet effet) ;
- bien fermer le flacon, en vérifier la bonne fermeture puis agiter la solution ainsi reconstituée ;
- maintenir à la verticale le flacon de 125 ml contenant la solution alcoolique de carmustine avant, après et entre chaque utilisation de façon à éviter tout contact du produit avec le bouchon et tout risque de fuites ;
- le produit reconstitué extemporanément n'étant pas stable, il ne doit être utilisé que pour un soin.

• **OPTION 2 :**

Contenu du kit de reconstitution fourni par la PUI :

- doses unitaires (5 ml) de solution alcoolique de carmustine à 2 mg/ml réparties dans des flacons de 60 ml en verre teinté ;
- suremballage de ces flacons ;
- eau ppi, «versable» en flacons de 0.5 à 1l ;  
et en quantité nécessaire pour la durée du traitement ;
- seringues pour prélever 55 ml d'eau.

Mode de reconstitution par le patient ou par l'infirmière :

- dans un flacon de 60 ml contenant une dose unitaire de solution alcoolique de carmustine, ajouter 55 ml d'eau «versable» prélevés à l'aide d'une seringue réservée à cet effet ;
- bien fermer le flacon, en vérifier la bonne fermeture puis agiter la solution ainsi reconstituée ;
- le produit reconstitué extemporanément n'étant pas stable, il ne doit être utilisé que pour un soin.