

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Carboplatine injectable
Norme Novopharm**

10 mg/mL

Agent antinéoplasique

Novopharm Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
9 août 1994
Date de révision :
16 novembre 2004

Contrôle n° 092001

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

CARBOPLATINE INJECTABLE

Norme Novopharm

10 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT : LE CARBOPLATINE INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR UN MÉDECIN QUI CONNAÎT BIEN LA CHIMIOTHÉRAPIE DU CANCER (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). LES PATIENTS QUI REÇOIVENT CET AGENT DOIVENT SUBIR DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES ÉPREUVES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE PÉRIODIQUEMENT. INTERROMPRE L'ADMINISTRATION EN CAS DE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU DE RÉSULTATS ANORMAUX DES ÉPREUVES DE LA FONCTION HÉPATIQUE OU RÉNALE.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les propriétés biochimiques du carboplatine sont semblables à celles du cisplatine, c'est-à-dire que cet agent produit essentiellement une réticulation intercaténaire de l'ADN. Après administration d'une dose de 300 à 500 mg/m² chez des patients dont la clairance de la créatine est de 60 mL/min ou plus, les concentrations plasmatiques de carboplatine injectable diminuent selon une cinétique biphasique, les demi-vies alpha et bêta étant respectivement de 1,6 et 3,0 heures. La clairance corporelle totale, le volume de distribution apparent et le temps de séjour moyen du carboplatine sont de 73 mL/min, 16 L et 3,5 h respectivement. La C_{max} et l'ASC augmentent linéairement en fonction de la dose. Par conséquent, chez les personnes qui présentent une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min, la pharmacocinétique du carboplatine est linéaire dans l'intervalle des doses étudiées.

L'administration de doses répétées durant 4 jours consécutifs ne produit aucune accumulation de platine dans le plasma. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination terminale du platine libre, ultrafiltrable, est d'environ 6 heures, et celle du carboplatine, d'environ 1,5 heure. Au cours de la phase initiale, la majeure partie du platine libre, ultrafiltrable, se retrouve sous forme de carboplatine. La demi-vie terminale du platine plasmatique total est de 24 heures. Moins de 24 heures après l'administration du médicament, environ 87 % du platine plasmatique se retrouve lié aux protéines ; le

platine est ensuite éliminé lentement, la demi-vie d'élimination étant au minimum de 5 jours.

Le carboplatine est éliminé principalement par voie rénale. Ainsi, chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'environ 60 mL/min ou plus, 70 % de la dose est excrétée dans l'urine, principalement entre 12 et 16 heures suivant l'administration. La totalité du platine présent dans les urines des 24 premières heures se trouve sous forme de carboplatine et seulement 3 % à 5 % de la dose est excrétée entre la 24^e et la 96^e heures. La clairance corporelle totale et la clairance rénale du platine libre, ultrafiltrable, présentent une corrélation avec le taux de filtration glomérulaire, mais non avec la sécrétion tubulaire.

La clairance corporelle totale et la clairance rénale du carboplatine diminuent avec la clairance de la créatinine chez les patients chez qui cette dernière est inférieure à 60 mL/min. Les doses de CARBOPLATINE INJECTABLE doivent donc être réduites en conséquence chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le CARBOPLATINE INJECTABLE est indiqué pour le traitement de l'épithélioma avancé des ovaires :

- a) comme agent de premier recours ;
- b) comme agent de deuxième recours en cas d'échec avec d'autres agents.

CONTRE-INDICATIONS

Le CARBOPLATINE INJECTABLE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale préexistante grave, sauf si de l'avis du médecin et du patient, les bienfaits possibles compensent les risques. Le CARBOPLATINE INJECTABLE ne doit pas être employé chez les patients qui souffrent de dépression médullaire grave ou qui présentent une tumeur hémorragique. Il est également contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction allergique grave au carboplatine ou à d'autres composés contenant du platine ainsi qu'au mannitol.

MISES EN GARDE

Le CARBOPLATINE INJECTABLE ne doit être administré que par un médecin qui connaît bien la chimiothérapie du cancer, et les patients qui reçoivent cet agent doivent subir des numérations globulaires ainsi que des épreuves des fonctions hépatique et rénale périodiques. L'administration doit être interrompue en cas de dépression médullaire anormale ou de résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique ou rénale.

Le potentiel carcinogène du CARBOPLATINE INJECTABLE n'a pas été étudié, mais les composés qui ont un mécanisme d'action et un pouvoir mutagène semblables sont réputés être carcinogènes.

Toxicité hématologique

La leucopénie, la neutropénie et la thrombocytopénie limitent la dose que l'on peut administrer, et leur ampleur dépend de cette dose. Il faut donc surveiller fréquemment la numération globulaire du sang périphérique durant le traitement et, en cas de toxicité, jusqu'à ce que les valeurs redeviennent normales.

La dépression médullaire est plus prononcée chez les patients qui ont déjà reçu un traitement (en particulier s'il s'agissait de cisplatine) ou qui souffrent d'insuffisance rénale. La posologie initiale du CARBOPLATINE INJECTABLE doit donc être réduite de manière appropriée chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), et de fréquentes numérations globulaires doivent être effectuées entre les divers cycles de traitement, afin de surveiller les effets. En temps normal, le CARBOPLATINE INJECTABLE ne doit pas être administré à raison de plus d'un cycle par mois. Afin de réduire le plus possible les effets additifs, il faut planifier soigneusement la posologie et les heures d'administration si l'on songe à administrer le CARBOPLATINE INJECTABLE en concomitance avec d'autres agents myéloédépresseurs.

L'anémie est un effet secondaire fréquent et cumulatif qui impose souvent le recours à des transfusions de soutien durant le traitement, en particulier chez les patients qui reçoivent le CARBOPLATINE INJECTABLE pendant de longues périodes.

Neurotoxicité

Bien que les cas de neurotoxicité périphérique soient généralement rares et bénins, ce type de toxicité est plus fréquent chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux qui ont déjà reçu du cisplatine. On a cependant constaté une amélioration ou une stabilisation de la neurotoxicité préexistante induite par le cisplatine chez environ la moitié des patients ayant reçu du carboplatine comme traitement secondaire.

De rares cas de troubles de la vue, y compris de cécité, ont été signalés chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, à la suite de l'emploi de carboplatine en doses supérieures aux doses recommandées. Il semble toutefois que les patients aient recouvré la vue totalement — sinon dans une bonne mesure — quelques semaines après qu'on eût cessé d'administrer ces fortes doses.

Emploi durant la grossesse

L'administration de CARBOPLATINE INJECTABLE durant la grossesse peut nuire au fœtus. En effet, non seulement le carboplatine s'est-il avéré embryotoxique et tératogène chez des rats traités durant l'organogenèse, mais il s'est également montré mutagène dans plusieurs autres modèles expérimentaux. Aucune étude contrôlée n'a cependant été entreprise chez la femme enceinte. Il faut donc avertir la patiente du risque que ce médicament pose pour le fœtus s'il est employé durant la grossesse ou si elle tombe

enceinte pendant le traitement. La grossesse doit être déconseillée aux femmes en âge de procréer.

Autres effets

Bien que le potentiel néphrotoxique du carboplatine soit limité, des cas d'augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité ont été observés à la suite de l'administration concomitante d'aminosides. Une surdité significative sur le plan clinique a été signalée chez des enfants ayant reçu, en concomitance avec d'autres agents ototoxiques, des doses de carboplatine supérieures aux doses recommandées. De graves anomalies des fonctions hépatique et rénale ont été causées par l'administration de très fortes doses de carboplatine (jusqu'à cinq fois ou plus la dose recommandée comme agent unique).

Comme dans le cas d'autres composés du platine, des réactions allergiques ont été signalées avec le carboplatine. Pareilles réactions, qui peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration, commandent un traitement de soutien.

Le carboplatine peut provoquer des nausées et des vomissements, et ceux-ci peuvent être plus graves chez les patients qui ont déjà reçu un traitement antinéoplasique (surtout s'il s'agissait de cisplatine). Selon certains comptes rendus, l'incidence et l'intensité de cet effet secondaire peuvent être réduites par l'administration préalable d'antiémétiques et l'administration de la perfusion continue de carboplatine sur une plus longue durée, ou encore pendant cinq jours de suite.

PRÉCAUTIONS

La numération globulaire du sang périphérique et les fonctions hépatique et rénale doivent être surveillées de près. On recommande de mesurer la numération globulaire au début du traitement d'abord, puis chaque semaine par la suite, afin d'évaluer le nadir hématologique et de calculer l'ajustement posologique requis. Après le traitement initial, c'est entre le 14^e et le 28^e jours et entre le 14^e et le 21^e jours que la leucocyt mie et la thrombocytm e sont, respectivement, à leur plus bas niveau. Si l'une ou l'autre devaient respectivement chuter sous les 2 000 cellules/mm³ ou 50 000 cellules/mm³, il faudrait songer à suspendre le traitement jusqu'à ce que la fonction médullaire redevienne normale, ce qui prend habituellement 5 à 6 semaines.

Règle générale, la néphrotoxicité ne limite pas la dose de carboplatine et ne requiert pas de mesures préventives, comme l'hydratation du patient avec de grandes quantités de liquide ou la diurèse forcée. Il arrive cependant que certains patients (6 % à 14 %) subissent une augmentation de l'urée sanguine ou de la créatinine sérique. L'insuffisance rénale, définie comme étant une chute de la clairance de la créatinine sous les 60 mL/min, s'observe chez environ 27 % des patients. L'incidence et la gravité de la néphrotoxicité peuvent augmenter chez les patients qui souffraient déjà d'insuffisance rénale avant de recevoir le carboplatine. On ne sait pas très bien si le recours à un programme d'hydratation appropriée peut permettre de surmonter cet effet. Il faut réduire la posologie ou interrompre le traitement en cas d'altération grave de la fonction rénale.

Les effets neurotoxiques du carboplatine se limitent généralement à la paresthésie et à une diminution des réflexes tendineux profonds. La fréquence et l'intensité de ces effets secondaires sont plus prononcées chez les patients qui ont déjà été traités par le cisplatine. Des examens neurologiques doivent par conséquent être pratiqués régulièrement.

Une fois reconstitué, le **CARBOPLATINE INJECTABLE est incompatible avec les nécessaires pour administration IV, les aiguilles et les seringues dont certaines parties contiennent de l'aluminium.** En effet, l'aluminium réagit avec le platine du carboplatine pour former un précipité noir qui trouble la solution (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES — Produits parentéraux).

Le carboplatine peut provoquer des nausées et des vomissements, et ceux-ci peuvent être plus graves chez les patients qui ont déjà reçu un traitement antinéoplasique (surtout s'il s'agissait de cisplatine). Selon certains comptes rendus, l'incidence et l'intensité de cet effet secondaire peuvent être réduites par l'administration préalable d'antiémétiques et l'administration de la perfusion continue de carboplatine sur une plus longue durée, ou encore pendant cinq jours de suite.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du carboplatine n'ont pas été systématiquement évaluées chez les enfants.

Allaitement

On ignore si le carboplatine se retrouve dans le lait maternel, mais comme il en va ainsi avec plusieurs médicaments et qu'en pareil cas les effets secondaires sur l'enfant pourraient être graves, l'allaitement devrait être interrompu durant le traitement.

Interactions médicamenteuses

L'emploi concomitant de CARBOPLATINE INJECTABLE et d'agents néphrotoxiques n'est pas recommandé.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence des effets indésirables présentée dans le tableau ci-après a été calculée d'après une base de données cumulatives de 1893 patients ayant reçu du carboplatine injectable, ainsi que d'après les comptes rendus publiés après la commercialisation du produit.

RÉSUMÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS CHEZ 1893 PATIENTS AYANT REÇU DU CARBOPLATINE INJECTABLE	
	INCIDENCE (%)
Fonction médullaire chez des patients présentant des valeurs initiales normales	
Thrombocytopénie (< 50 000 cellules/mm ³)	25
Neutropénie (< 1000 cellules/mm ³)	18
Leucopénie (< 2000 cellules/mm ³)	14
Anémie (< 11 g/dL)	71
Infections	4
Hémorragies	5
Transfusions	26
Appareil digestif	
Vomissements	64
Nausées	15
Douleurs	17
Diarrhées	6
Constipation	6
Neurologie	
Neuropathie périphérique	4
Symptômes affectant le SNC	5
Ototoxicité clinique et autres troubles sensoriels	1
Fonction rénale	
↓ de la clairance de la créatinine (Patients présentant une clairance initiale ≥ 60 mL/min)	27
↑ de la créatinine sérique	6
↑ de l'azote uréique du sang	14
↑ de l'acide urique	5
Électrolytes	
↓ du sodium sérique	29
↓ du potassium sérique	20
↓ du calcium sérique	22
↓ du magnésium sérique	29
Fonction hépatique (Patients jouissant d'une fonction initiale normale)	
↑ de la phosphatase alcaline	24
↑ de l'AST	15
↑ de la bilirubine totale	5
Réactions d'hypersensibilité	
Tout type de réaction	2
Autres effets	
Asthénie	8
Alopécie	3

Hématologie

La manifestation toxique qui limite la dose de carboplatine est la myélodépression. Ainsi la thrombocytemie chute sous les 50 000 cellules/mm³ chez 25 % patients dont les valeurs initiales sont normales ; une neutropénie s'observe chez 18 % d'entre eux (taux de granulocytes < 1000 cellules/mm³), et une leucopénie survient chez 14 % (leucocytemie < 2000 cellules/mm³). Règle générale, on observe le nadir le 21^e jour (le 15^e dans le cas des patients qui reçoivent un traitement combiné). Après 28 jours, la thrombocytemie a remonté au-dessus des 100 000 cellules/mm³ chez 90 % des patients, tandis que 74 % d'entre eux ont désormais un taux de neutrophiles supérieur à 2000 cellules/mm³ et 67 % présentent une leucocytemie dépassant les 4000 cellules/mm³. Des cas de neutropénie fébrile ont été signalés après la commercialisation.

La myélotoxicité est plus prononcée chez les patients qui ont déjà reçu un traitement (par le cisplatine en particulier) et chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale. Une leucopénie et une thrombocytopenie plus prononcées ont également été observées chez des patients présentant un piètre état fonctionnel. Bien que ces effets soient généralement réversibles, des complications infectieuses ont été observées chez 4 % des patients ayant reçu du carboplatine, et des complications hémorragiques chez 5 %. Moins de 1 % des patients sont décédés à la suite de telles complications.

Des cas d'anémie à moins de 11 g/dL d'hémoglobine ont été observés chez 71 % des patients dont l'hémoglobinemie initiale était normale. L'incidence d'anémie augmente avec l'augmentation de l'exposition au carboplatine et 26 % des patients ayant reçu du carboplatine ont dû recevoir une transfusion de soutien. La myélodépression peut être plus grave encore si le carboplatine est administré en concomitance avec d'autres agents myélodépresseurs ou d'autres formes de traitement.

Appareil digestif

Soixante-quatre pour cent des patients ont des vomissements, en l'occurrence graves chez un tiers d'entre eux. Une autre fraction de 15 % éprouvent des nausées. Les patients ayant déjà reçu un traitement sont plus sujets aux vomissements, surtout ceux qui ont reçu du cisplatine. Ces effets, qui disparaissent généralement dans les 24 heures qui suivent le début du traitement, répondent habituellement aux antiémétiques ou peuvent être prévenus par ces agents. Le risque de vomissements est cependant moins grand lorsque le carboplatine est administré sur une période prolongée (c.-à-d. par perfusion continue ou en doses quotidiennes pendant cinq jours d'affilée). L'administration du carboplatine en association avec d'autres agents émétogènes augmente le risque de vomissements.

Douleurs (17 %), diarrhées (6 %) et constipation (6 %) constituent les autres effets indésirables gastro-intestinaux. Des cas d'anorexie ont été observés après la commercialisation du produit. La relation entre ces manifestations et le carboplatine n'est pas claire.

Neurologie

Parmi les patients ayant reçu du carboplatine, 4 % ont souffert de neuropathie périphérique (paresthésie surtout). Il semble que le risque de paresthésie soit plus grand chez les patients de 65 ans ainsi que chez ceux qui ont déjà reçu du cisplatine ou qui reçoivent le carboplatine pendant une période prolongée. La moitié des patients chez qui le cisplatine a provoqué une neuropathie périphérique ne connaissent cependant aucune aggravation de leurs symptômes préexistants durant le traitement par le carboplatine. Une diminution infraclinique de l'acuité auditive — déterminée par audiométrie et consistant en une perte auditive intéressant les hautes fréquences (4000 - 8000 Hz) — a été observée chez 15 % des patients. Une ototoxicité significative sur le plan clinique, prenant la forme d'acouphènes dans la majorité des cas, a été observée chez 1 % des patients, de même que d'autres troubles sensoriels (à savoir troubles de la vue et dysgueusie). La perte auditive causée par un traitement antérieur par le cisplatine peut perdurer ou s'aggraver lors du traitement par le carboplatine. Des symptômes intéressant le SNC — et qui semblent souvent associés à l'emploi d'antiémétiques — ont été signalés chez 5 % des patients.

L'incidence globale d'effets secondaires neurologiques semble être plus élevée chez les patients qui reçoivent le carboplatine en association avec d'autres agents thérapeutiques. Ce phénomène pourrait également être dû à une plus longue exposition cumulative au médicament.

Fonction rénale

L'altération de la fonction rénale est peu courante aux doses habituelles, même si aucune hydratation à grand volume ou diurèse forcée n'accompagnent l'administration du carboplatine. Six pour cent des patients connaissent une hausse de la créatinine sérique, 14 % une élévation de l'azote uréique du sang et 5 % une augmentation de l'acide urique. Ces variations sont généralement légères et réversibles chez environ la moitié des patients. La clairance de la créatinine est le paramètre qui est le plus influencé par le carboplatine. En effet, 27 % des patients dont le taux initial était égal ou supérieur à 60 mL/min ont connu une réduction de la clairance de la créatinine durant le traitement.

Électrolytes

Une diminution du sodium, du potassium, du calcium et du magnésium sériques a été observée chez 29 %, 20 %, 22 % et 29 % des patients respectivement. Aucun électrolyte de soutien n'a été administré avec le carboplatine. L'administration d'un traitement combiné n'a pas fait augmenter l'incidence de ces variations électrolytiques.

Des déclarations spontanées de cas d'hyponatrémie précoce ont été reçues. Bien que les autres facteurs de contribution (diurèse, dysfonction respiratoire, tumeurs, etc.) ne nous éclairent pas tellement sur la relation qui existe entre l'hyponatrémie et le carboplatine, le risque d'hyponatrémie doit quand même être considéré, en particulier chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque, comme la prise concomitante de diurétiques.

Règle générale, l'hyponatrémie cède à l'administration de sodium ou à la restriction de la consommation d'eau pure.

Fonction hépatique

Des modifications de la fonction hépatique ont été observées, dont une augmentation de la bilirubine totale chez 5 % des patients, une hausse de l'AST chez 15 % et une élévation de la phosphatase alcaline chez 24 % des sujets. Ces modifications étaient généralement modérées et se sont avérées réversibles chez environ la moitié des patients. Une grave augmentation des paramètres de la fonction hépatique a toutefois été observée chez un nombre limité de patients ayant reçu de très fortes doses de carboplatine en concomitance avec une greffe autologue de moelle osseuse.

Allergie

Une hypersensibilité au carboplatine a été signalée chez 2 % des patients. Les caractéristiques et les effets de ces réactions allergiques sont comparables à ceux que l'on observe avec les autres composés contenant du platine (c.-à-d. éruptions cutanées, urticaire, érythème, fièvre sans cause apparente, prurit et, occasionnellement, bronchospasme et hypotension). Des réactions de type anaphylactique ont été observées dans les minutes suivant l'administration de carboplatine. L'administration d'un traitement standard d'épinéphrine, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques permet de traiter ces réactions allergiques avec succès.

Autres effets indésirables

On a signalé l'apparition de tumeurs secondaires en association avec la polychimiothérapie, mais la relation avec le carboplatine n'est pas claire.

Des réactions secondaires affectant l'appareil respiratoire, l'appareil cardiovasculaire, les muqueuses, l'appareil génito-urinaire, la peau ainsi que l'appareil locomoteur se sont produites chez 5 % ou moins des patients. Deux pour cent des patients ont connu des épisodes de fièvre et de frissons sans signe apparent d'infection ou de réaction allergique. Moins de 1 % des patients sont décédés des suites d'un accident cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, embolie, accident vasculaire cérébral) ; on ne sait pas vraiment d'ailleurs si ces décès étaient associés à la chimiothérapie ou à une maladie concomitante. Des cas d'hypertension ont été signalés à la suite de la commercialisation du produit.

Asthénie (8 %) et alopecie (3 %) ont également été signalées. L'incidence de ces deux effets augmente grandement chez les patients qui reçoivent le carboplatine en association avec d'autres agents. Quelques rares cas de syndrome hémolytique et urémique ont été signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote au surdosage par le carboplatine. Aucun cas de surdosage n'est survenu durant les études cliniques, mais si tel est le cas, administrer un traitement de soutien tant et aussi longtemps que durent les manifestations toxiques. Les complications auxquelles on doit s'attendre en cas de surdosage sont associées à la myéлоdépression ainsi qu'à l'insuffisance des fonctions hépatique et rénale. Des cas de cécité ont été associés à l'administration de carboplatine injectable en doses supérieures à la posologie recommandée (voir MISES EN GARDE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La préparation et l'administration du CARBOPLATINE INJECTABLE ne doivent pas être faites à l'aide d'aiguilles ou de dispositifs de perfusion dont certaines parties en aluminium pourraient entrer en contact avec le produit, car un précipité ou une perte de puissance peuvent se produire au contact du carboplatine et de l'aluminium.

Le CARBOPLATINE INJECTABLE ne doit être administré que par voie intraveineuse. Chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement antérieur et qui jouissent d'une fonction rénale normale, la posologie du CARBOPLATINE INJECTABLE est de 400 mg/m² administrés en perfusion IV unique de courte durée (soit de 15 à 60 minutes). Le traitement ne doit pas être répété avant que 4 semaines se soient écoulées depuis le dernier cycle de CARBOPLATINE INJECTABLE et(ou) que le nombre de neutrophiles soit d'au moins 2 000 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes, d'au moins 100 000 cellules/mm³. On recommande de réduire la posologie initiale de 20 % à 25 % dans le cas des patients qui ont des facteurs de risque, comme des antécédents de traitement myéлоdépressif ou un piètre état fonctionnel (score de 2 à 4 sur l'échelle de l'ECOG-Zubrod ou score de Karnofsky < 80). Dépendamment de leur état physique, un ajustement posologique initial ou ultérieur peut être nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus.

On recommande de mesurer la numération globulaire chaque semaine au début du traitement, afin d'évaluer le nadir hématologique et de calculer l'ajustement posologique requis au cours des cycles suivants.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'emploi optimal du CARBOPLATINE INJECTABLE chez les insuffisants rénaux nécessite des ajustements posologiques adéquats ainsi qu'une surveillance fréquente du nadir hématologique et de la fonction rénale.

Les patients qui ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min sont davantage exposés au risque de myéлоdépression grave. Les posologies suivantes ont permis de maintenir l'incidence de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie à environ 25 % :

CARBOPLATINE INJECTABLE 250 mg/m² IV le jour 1 chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe initialement entre 41 et 59 mL/min.

CARBOPLATINE INJECTABLE 200 mg/m² IV le jour 1 chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe initialement entre 16 et 40 mL/min.

Il existe trop peu de données sur l'emploi du carboplatine chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 15 mL/min pour que des recommandations puissent être faites concernant le traitement.

Les recommandations posologiques qui précèdent s'appliquent à la phase initiale du traitement ; par la suite, la posologie doit être ajustée en fonction de la tolérance du patient et de la myélodépression, dont l'ampleur doit rester acceptable.

Traitement combiné

L'emploi optimal du CARBOPLATINE INJECTABLE en association avec d'autres agents myélodépresseurs nécessite d'ajuster la posologie en fonction du schéma thérapeutique et de l'horaire d'administration choisis.

L'établissement doit se doter d'une politique de manutention et d'élimination appropriées des agents anticancéreux (voir Renseignements pharmaceutiques).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

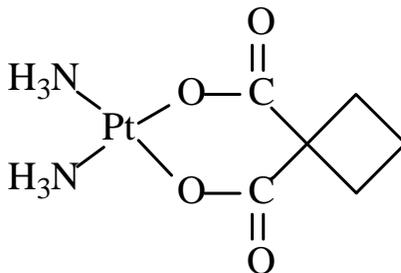
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Carboplatine

Dénomination systématique : *cis*-diammine (cyclobutanedicarboxylato-1,1) platine

Formule brute : $C_6H_{12}N_2O_4Pt$

Formule structurale :



Masse moléculaire : 371,26

Description : Le carboplatine se présente sous forme de cristaux blancs ou blanc cassé qui se décomposent aux environs de 200 °C avant même de fondre. C'est un composé soluble dans l'eau à des concentrations inférieures à 15 mg/mL. Le pH des solutions aqueuses à 10 mg/mL est d'environ 5,5. Le carboplatine est fortement insoluble dans les solvants organiques comme l'éthanol, l'acétonitrile, l'acétone et le diméthylacétamide.

MÉDICAMENT

Nom commercial : CARBOPLATINE INJECTABLE

COMPOSITION

Solution aqueuse

Chaque millilitre de CARBOPLATINE INJECTABLE contient 10 mg de carboplatine dans de l'eau pour injection et l'ingrédient non médicamenteux suivant : 10 mg de mannitol.

Dilution de la solution

Pour obtenir une solution à 0,5 mg/mL (500 µg/mL), diluer le CARBOPLATINE INJECTABLE dans du dextrose injectable à 5 % ou du chlorure de sodium injectable à 0,9 %. La solution ainsi diluée est stable pendant 8 heures à une température de 15 °C à 30 °C.

Les solutions diluées ne doivent être administrées que par voie intraveineuse, en perfusion de courte durée (15 à 60 minutes).

Produits parentéraux

La préparation et l'administration des solutions de CARBOPLATINE INJECTABLE ne doivent pas être faites à l'aide d'aiguilles ou de dispositifs de perfusion dont certaines parties sont en aluminium, car un précipité noir pourrait contaminer la solution reconstituée au contact du carboplatine et de l'aluminium.

Avant d'administrer une solution intraveineuse, s'assurer, comme dans le cas de tout produit parentéral, que la solution soit claire, qu'elle n'ait pas changé de couleur, qu'elle ne contienne ni précipité ni particules en suspension et que le contenant ne fuie pas. En cas contraire, ne pas utiliser la solution. Jeter toute portion inutilisée.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Avant la dilution, le CARBOPLATINE INJECTABLE est stable pendant 24 mois à température ambiante (15 °C à 25 °C) et à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

Manutention et élimination

1. La préparation du CARBOPLATINE INJECTABLE doit être faite dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de biosécurité de classe II).
2. Le personnel qui prépare le CARBOPLATINE INJECTABLE doit porter des gants de PVC, des lunettes de sûreté ainsi qu'un sarrau et un masque jetables.
3. Tout objet ayant été mis en contact avec le CARBOPLATINE INJECTABLE (aiguilles, seringues, fioles, etc.) doit être mis à part et incinéré à une température de 1000 °C ou plus. L'incinération de contenants scellés peut entraîner une explosion. Retourner au fabricant les fioles inutilisées qui doivent être détruites. Des mesures de précaution adéquates doivent être prises pour la préparation de ces objets en vue de leur transport.

4. Les personnes affectées régulièrement à la préparation et à la manutention du CARBOPLATINE INJECTABLE devraient subir des examens hématologiques biannuels.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le CARBOPLATINE INJECTABLE 10 mg/mL (norme Novopharm) est offert en fioles de verre ambré à usage unique contenant 5 mL, 15 mL, 45 mL ou 60 mL. Boîtes de 1 fiole.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Le carboplatine exerce une légère activité cytotoxique *in vitro* contre les lignées cellulaires colorectales C26, les lignées pulmonaires M109, les lignées colorectales RCA et, à un degré moindre, contre les lignées cellulaires mélanoides B16-F10, les lignées colorectales Moser et nasopharyngiennes KB. Dans les tests contre des lignées cellulaires d'adénocarcinome pancréatique prélevées chez l'humain et le hamster, le carboplatine s'est montré actif contre COLO 357, WD PaCa et PD PaCa. Il s'est également révélé actif contre les cellules d'hépatome Novikoff et, après exposition prolongée, contre une lignée cellulaire de cancer ovarien humain sensible au cisplatine (NCI-H2780).

Le carboplatine possède une activité antitumorale *in vivo* contre le mélanome B16, les carcinomes du côlon C26 et C38, le réticulosarcome M5076, le carcinome pulmonaire de Lewis, les leucémies L1210/CDDP, P388 et P388/CDDP chez les muridés, le plasmocytome ADJ/PC6A, le sarcome ascitique Yoshida, les cancers mammaires CD8F et Xeno MX1.

La plus grande quantité du platine total a été retrouvée dans les reins dans l'heure suivant l'administration à des lapins de Nouvelle-Zélande, mais des quantités appréciables ont aussi été notées dans la peau, le plasma, le foie, les testicules et le duodénum. Seuls les reins et le foie présentaient encore des quantités décelables quatre jours après l'administration.

Après administration de carboplatine par voie intraveineuse chez le chien, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 1 heure. En moyenne, 46 % de la dose se retrouve sous forme de carboplatine dans les urines après 24 heures. Après 72 heures, 70 % de la dose a été excrétée, dont la majeure partie dans les 24 premières heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité subaiguë

Les valeurs de la DL₁₀, de la DL₅₀ et de la DL₉₀ du tableau I ont été calculées par suite de l'administration de carboplatine à des souris et à des rats à raison d'une et de cinq fois par jour.

Tableau I

Létalité	Souris CDF (M & F)		Rats F344 (M)	Rats Sprague-Dawley (M & F)
	Dose unique mg/kg (mg/m ²)	5 doses quotidiennes mg/kg (mg/m ²)/j	Dose unique mg/kg (mg/m ²)	5 doses quotidiennes mg/kg (mg/m ²)/j
DL ₁₀	122,9 (369)	37,7 (113)	52,5 (313)	83,6 (502)
DL ₅₀	149,5 (448)	46,3 (139)	60,9 (365)	102,2 (613)
DL ₉₀	181,7 (545)	56,9 (171)	70,9 (425)	124,8 (749)

Souris – Dose unique

Du carboplatine a été administré par voie intraveineuse en doses de 61, 123 et 149 mg/kg à six groupes de 6 souris mâles et 6 souris femelles chacun. Des cas de réticulopénie ont été notés dans tous les groupes de mâles ainsi que dans les groupes de femelles ayant reçu les deux doses les moins élevées. Le 29^e jour, les animaux avaient complètement récupéré. Une diminution de la masse des testicules a été observée chez dans les groupes ayant reçu les deux doses les moins élevées.

Souris – Cinq doses par jour

Du carboplatine a été administré par voie intraveineuse en doses de 16,2, 32,5 et 39,5 mg/kg/j pendant 5 jours de suite à quatre groupes de 10 souris mâles et 10 souris femelles chacun. Des cas de réticulopénie ont été notés dans tous les groupes, des cas de leucopénie chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée ainsi que chez toutes les femelles et enfin des cas de thrombocytopénie chez les mâles ayant reçu les deux doses les plus élevées ainsi que chez les femelles ayant reçu les deux doses extrêmes. À la fin de l'étude, tous ces paramètres hématologiques étaient retournés à la normale. Des lésions histopathologiques associées au traitement ont été observées, le 7^e jour seulement, à savoir : déplétion lymphoïde du thymus, nécrose de la muqueuse du côlon, hypoplasie hématopoïétique, atrophie des ovaires, nécrose au point d'injection et déplétion lymphoïde de la rate. Une atrophie des testicules a également été observée le 33^e jour chez des mâles ayant reçu la dose intermédiaire.

Rats – Dose unique

Du carboplatine a été administré par voie intraveineuse en doses de 44, 52 et 61 mg/kg à des groupes de 15 rats mâles. Des cas de neutropénie et d'anémie ont été observés dans tous les groupes après le 9^e jour. Une légère augmentation de l'azote uréique du sang a été notée dans tous les groupes le jour 10, et le jour 6 dans le groupe ayant reçu la dose

élevée. Une élévation du rapport M:E (lignée myélocytaire:lignée érythrocytaire) a été constatée dans tous les groupes les 3^e et 6^e jours, et à la fin de l'étude dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée.

Rats – Doses multiples/Cycles multiples

Des groupes de rats composés de 10 mâles et de 10 femelles ont reçu du carboplatine par voie intraveineuse aux doses de 3,0, 9,0 et 18,0 mg/kg/j pendant 5 jours consécutifs. Ces doses ont été administrées de nouveau aux 16 jours, pour un total de trois cycles. Une légère toxicité a été observée à la dose de 9,0 mg/kg/j, se manifestant entre autres par une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture ainsi que par une toxicité hématologique caractérisée par une réduction de la thrombocytémie, de l'hématocrite, de l'hémoglobémie et de la numération érythrocytaire. Ces paramètres hématologiques sont retournés à la normale 1 à 3 semaines après la fin du traitement. Une toxicité hématologique modérée ou grave a été observée 1 à 3 semaines après l'interruption du traitement chez les animaux ayant reçu la dose de 18,0 mg/kg/j, toxicité se manifestant entre autres par des cas de thrombocytopénie, de leucopénie et d'anémie. Des décès attribuables à une hémorragie gastrique ont également été signalés. Outre des cas de moelle osseuse hypocellulaire, des cas de dégénérescence et de nécrose de la muqueuse stomacale ont été observés chez les animaux ayant reçu les doses de 9,0 et de 18,0 mg/kg/j.

Chiens – Dose unique

Du carboplatine a été administré par voie intraveineuse aux doses de 15,6, 21,8 et 31,2 mg/kg à des groupes composés d'un chien et d'une chienne chacun. Des cas d'anorexie sporadique ou de diminution de la consommation de nourriture et(ou) de diminution légère du poids ont été observés dans tous les groupes, de même que des cas de leucopénie, de thrombocytopénie et d'anémie. Des vomissements ont été constatés chez les animaux ayant reçu la plus forte dose et une toxicité rénale s'est manifestée chez ceux ayant reçu la dose intermédiaire.

Chiens – Dose unique/Cycles multiples

Trois bolus intraveineux uniques de 12 mg/kg de carboplatine ont été administrés à des groupes de 3 chiens, chacun recevant le traitement aux 3 semaines, sauf dans le cas d'un chien qui a reçu sa dernière injection après 6 semaines environ. Des cas de leucopénie et de thrombocytopénie ont été observés dès la première injection, de même qu'une diminution de la numération érythrocytaire. Parmi les manifestations histopathologiques observées, mentionnons une légère hyperplasie myélocytaire de la moelle osseuse, une légère lymphocytopénie splénique, une régénération des glandes muqueuses de l'iléon et des modifications des tubules rénaux.

Chiens – Cinq doses par jour

Des groupes de chiens composés de 2 mâles et de 2 femelles chacun ont reçu, pendant 5 jours de suite, des doses de 1,5, 3,0, 6,0 et 12,0 mg/kg/j de carboplatine par voie intraveineuse. Vomissements, anorexie et diarrhée ou selles molles ont été observés à la dose de 1,5 mg/kg/j, de même que certains cas de leucopénie. Les mêmes effets ont été signalés chez les animaux ayant reçu la dose de 3,0 mg/kg/j, mais des cas de réticulopénie et de thrombocytopénie ont également été observés, de même qu'une légère diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobininémie et de la numération érythrocytaire. Les animaux ayant reçu la dose de 6,0 mg/kg/j ont souffert des mêmes effets toxiques que les animaux ayant reçu 3,0 mg/kg/j, mais ont également été signalés dans ce groupe des cas de diarrhée, de fèces contenant du sang, de la bile ou du mucus, des cas d'anorexie et de diminution pondérale. Une hausse significative de la SGPT a été observée chez un des animaux. Une vacuolisation hépatocellulaire périporte modérée a été notée chez les deux chiens. Réticulopénie et leucopénie ont été notées avec la dose de 12 mg/kg/j ; les deux chiens du groupe ont en outre souffert de diarrhée et d'anorexie, et une perte de poids a été constatée, ainsi que du sang, de la bile ou du mucus dans leurs fèces. Une chienne a présenté une augmentation significative de l'azote uréique du sang et les deux mâles, une élévation importante de la SGPT. Une nécrose des tubules rénaux de gravité légère à modérée a été notée chez la femelle. Des lésions gastro-intestinales caractérisées par une dégénérescence des cellules épithéliales glandulaires, une déplétion des follicules lymphoïdes des plaques de Peyer et, dans une moindre mesure, par une ulcération et une érosion de la muqueuse ont été observées chez les deux chiens. Ont également été observés des cas de moelle osseuse hypocellulaire et d'élévation du rapport M:E. Une congestion centrolobulaire et une atrophie marquée des ovaires ont été notées chez la femelle.

Chiens – Doses multiples/Cycles multiples

Pendant 5 jours consécutifs, des chiens et des chiennes au nombre de trois chacun par groupe ont reçu des doses de carboplatine de 0,75, 3,00 et 6,00 mg/kg/j par voie intraveineuse. Trois cycles ont été administrés à intervalles de 23 jours chacun. Exception faite d'un unique épisode de vomissements nocturnes, aucune manifestation toxique importante n'a été observée avec la dose de 0,75 mg/kg/j. De semblables épisodes ont cependant été observés avec les doses de 3,0 et 6,0 mg/kg/j. Les signes les plus manifestes de toxicité notés avec la dose de 3,0 mg/kg/j ont été une thrombocytopénie et une leucopénie légères, manifestations toxiques désormais graves à 6,0 mg/kg/j. Les observations histopathologiques notées chez les animaux ayant reçu 6,0 mg/kg/j comprennent les manifestations suivantes : hémorragie pulmonaire avec œdème, congestion, colonisation bactérienne, bronchite et bronchiolite nécrosantes, nécrose tonsillaire, hémorragies multiples, déplétion lymphoïde générale, atrophie de la prostate chez un mâle et hémorragie et nécrose cœcales chez une femelle. Ces manifestations n'ont été observées que chez les animaux décédés ou chez les moribonds qui ont été sacrifiés. Hormis une légère atrophie testiculaire, aucune manifestation associée au médicament n'a été notée chez les chiens encore en vie passé la période de récupération de 6 semaines.

Pouvoir mutagène

Le pouvoir mutagène du carboplatine a été mis en évidence par le test de Ames, ainsi que par l'observation de mutations aux loci de la thymidine-kinase et de l'hypoxanthine-phosphoribosyltransférase dans des cellules lymphoblastoïdes humaines. Le carboplatine s'est également révélé clastogène dans un test cytogénétique effectué *in vitro* sur des cellules de moelle osseuse du hamster chinois. Enfin, ce composé a induit une réponse positive dans l'essai *in vitro* de transformation néoplastique de cellules embryonnaires du hamster syrien.

Reproduction et tératologie

Le carboplatine s'est révélé embryotoxique et tératogène chez les descendants de rates enceintes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Calvert AN, Newell DR, Gubrell LA et coll. Carboplatin Dosage: Prospective evaluation, of a simple formula based on renal function *J Clin Oncol* 1989; 7:1748-1756.
2. Gaver RC et coll. The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22:263-270.
3. Hardy JR, Tan S, Fryatt I and Wiltshaw E How nephrotoxic is carboplatin *Br J Cancer* 1990; 61:644.
4. Hendrik AM, Simmons D and Cantwell BMJ Allergic reactions to carboplatin *Annals of Oncol* 1992; 3:239-240.
5. Lee EJ et coll. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin in refractory adult leukemia *J Natl Cancer Ins* 1988; 80(2):131-135
6. Martinez JA et coll. A phase II clinical trial of carboplatin infusion in high-risk acute nonlymphoblastic leukemia *J Clin Oncol* 1991; 9(1):39-43.
7. Metz-Kurschel U et coll. Investigations on the acute and chronic nephrotoxicity of the new platinum analogue carboplatin. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116:203-206,
8. Meyers FJ et coll. Infusion carboplatin treatment of relapsed and refractory acute leukemia. Evidence of efficacy with minimal extramedullary toxicity at intermediate doses *J Clin Oncol* 1989; 7(2):173-178.
9. O'Brien MER et coll. Blindness associated with high dose carboplatin *Lancet*, 29 févr. 1992; 339:558.
10. Shea TC et coll. A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support *J Clin Oncol* 1989; 7(5):651-661.
11. Sleijfer DTh et coll. Acute and cumulative effects of carboplatin on renal function *Br J Cancer* 1989; 60:116-120.
12. Van der Vijgh WJ. Clinical pharmacokinetics of carboplatin *Clin Pharmacokinet* 1991; 21(4):242-261.
13. Walker RW et coll. Carboplatin-associated thrombotic microangiopathic hemolytic anemia *Cancer* 1989; 64:1017-1020.
14. Windom H, McGuire P et coll. Anaphylaxis to carboplatin - A new platinum chemotherapeutic agent *J Clin Allergy Clin Immunol* 1992; 90(4) Part 1:681-683.

15. Monographie de PARAPLATIN*-AQ[®] de Bristol-Myers Squibb Canada Inc.,
Montréal, Canada. Date de rédaction : 8 janvier 1990, Date de révision : août 1998.