

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CISPLATINE INJECTABLE

Solution stérile

1 mg/mL
(10 mg, 50 mg, 100 mg de cisplatine par fiole)

Norme Teva

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction : 31 octobre 2016

N° de contrôle : 198585

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}CISPLATINE INJECTABLE

Solution stérile

1 mg/mL

Norme Teva

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

AVERTISSEMENT

LE CISPLATINE INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS CONNAISSANT BIEN LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'HÉMOGRAMME AINSI QUE LES ÉPREUVES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉS RÉGULIÈREMENT. INTERROMPRE LE TRAITEMENT EN CAS DE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'ANOMALIE DE LA FONCTION RÉNALE OU HÉPATIQUE.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le cisplatine possède des propriétés biochimiques similaires à celles des agents alkylants bifonctionnels, entraînant une réticulation intracaténaire et intercaténaire de l'ADN. L'action du médicament n'est, semble-t-il, pas spécifique du cycle cellulaire.

Pharmacocinétique

La demi-vie plasmatique du cisplatine, après injection de doses de 50 à 100 mg/m² sous forme de bolus ou de perfusion intraveineuse de 2 à 7 heures, est d'environ 30 minutes. Après l'administration d'une dose de 100 mg/m², le rapport du cisplatine au platine libre (ultrafiltrable) total dans le plasma est compris entre 0,4 et 1,1.

Le cisplatine ne se fixe pas aux protéines plasmatiques de manière instantanée et réversible, caractéristique du phénomène habituel de liaison des médicaments aux protéines. Par contre, le platine qui se trouve dans la molécule finit, lui, par se lier à ces protéines, formant ainsi des complexes qui sont éliminés lentement, si bien que leur demi-vie d'élimination est de 5 jours ou plus.

Après l'administration de doses de cisplatine de 20 à 120 mg/m², les organes présentant les concentrations les plus élevées de platine sont le foie, la prostate et les reins. Ceux qui présentent les concentrations les plus faibles sont les intestins, les surrénales, le cœur, les poumons, le cerveau et le cervelet. Dans la vessie, les muscles, les testicules, le pancréas et la rate, les concentrations sont intermédiaires. Le platine peut demeurer dans les tissus jusqu'à 180 jours après l'administration de la dernière dose. Dans les tumeurs, la concentration de platine est généralement quelque peu inférieure à la concentration tissulaire au niveau de l'organe touché par la tumeur, sauf dans le cas des tumeurs intracérébrales. Chez un même patient, la concentration de platine peut être différente d'un foyer métastatique à l'autre. Les métastases présentant les plus fortes concentrations de platine sont les métastases hépatiques, mais les concentrations qu'on y mesure sont semblables aux concentrations observées dans le foie normal.

Consécutivement à l'administration de diverses doses sous forme de bolus ou de perfusion d'une durée allant jusqu'à 24 heures, la quantité de platine excrétée dans l'urine en 24 heures équivaut à environ 10 % à 40 % de la quantité reçue. En outre, une quantité moyenne semblable de platine est récupérée dans l'urine après administration quotidienne du produit pendant cinq jours de suite. La plus grande partie du platine excrété dans l'urine dans l'heure qui suit l'administration du médicament se retrouve sous forme de cisplatine intact. La clairance rénale du cisplatine dépasse la clairance de la créatinine. La clairance rénale du platine libre (ultrafiltrable) dépasse également la clairance de la créatinine. La clairance rénale n'est pas linéaire et dépend de la dose, du débit urinaire ainsi que de la variabilité individuelle de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires. Il n'existe pas de corrélation étroite entre, d'une part, la clairance du platine libre (ultrafiltrable) ou du cisplatine et, d'autre part, la clairance de la créatinine. L'administration de cisplatine sur une base quotidienne peut donner lieu à une accumulation plasmatique de platine libre (ultrafiltrable), mais tel n'est pas le cas si l'administration se fait de façon intermittente.

Bien que l'administration de cisplatine donne lieu à la présence de petites quantités de platine dans la bile et le côlon, l'excrétion fécale du platine est minime.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Cisplatine injectable est indiqué comme traitement palliatif des affections suivantes, soit comme adjuvant à d'autres modalités thérapeutiques, soit comme agent entrant dans un protocole chimiothérapeutique déjà établi :

Métastases testiculaires : Chez les patients ayant déjà reçu un traitement chirurgical et/ou radiothérapeutique et/ou chimiothérapeutique approprié.

Métastases ovariennes : Comme traitement secondaire chez les patientes ne répondant pas à la chimiothérapie standard.

Cancer de la vessie au stade avancé : Comme agent unique dans le traitement du carcinome transitionnel de la vessie.

CONTRE-INDICATIONS

À moins que médecin et patient ne jugent que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques, le Cisplatine injectable est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou auditive préexistante.

Le Cisplatine injectable ne doit pas être employé en présence de dépression médullaire et il est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité soit à ce médicament, soit à d'autres composés contenant du platine.

Le médecin doit soigneusement évaluer le rapport entre les bienfaits thérapeutiques et le risque de toxicité, même lorsque le médicament est utilisé conformément aux indications.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES

- Réactions de type anaphylactique (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**)
- Infections, comme la septicémie, mortelle dans certains cas (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**)
- Cas de dépression médullaire, dont certains mortels, comme neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**)
- Neurotoxicité (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**):
 - Leucoencéphalopathie, y compris un cas mortel;
 - Neuropathie périphérique;
 - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), y compris des cas mortels.
- Toxicité rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**)
- Toxicité cardiovasculaire, comme des cas d'accidents thrombo-emboliques veineux et d'embolie pulmonaire, y compris des cas mortels (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**)

MISES EN GARDE

Généralités

Comme avec tous les agents antinéoplasiques puissants, on doit soupeser avec soin les bienfaits pour le patient par rapport aux risques de toxicité.

Réactions anaphylactiques et de type anaphylactique

Des cas de réactions de type anaphylactique telles qu'œdème du visage, bronchoconstriction, tachycardie et hypotension ont été signalés avec le cisplatine. Ces réactions ont été observées

dans les minutes ayant suivi l'administration du médicament à des patients ayant déjà été exposés au cisplatine; l'administration d'épinéphrine, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques a permis de les atténuer (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Carcinogène

Des études menées chez des animaux de laboratoire ont montré que le cisplatine a un potentiel carcinogène. On a rarement signalé l'apparition d'une leucémie aiguë chez les humains durant le traitement par ce médicament. Dans ces cas, le cisplatine était généralement administré en association avec d'autres agents leucémogènes.

Toxicité cardiovasculaire

L'emploi du cisplatine a été associé à des cas de toxicité cardiovasculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les patients peuvent présenter des manifestations thromboemboliques veineuses hétérogènes sur le plan clinique, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la microangiopathie thrombotique et l'artérite cérébrale. Des cas de phénomène de Raynaud ont aussi été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas d'embolie pulmonaire (dont certains mortels) ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Réactions hématologiques

La dépression médullaire survient chez 25 à 30 % des patients traités avec le cisplatine. Les nadirs des plaquettes et des leucocytes circulants se manifestent entre le 18^e et le 23^e jour (plage de 7,5 à 45), et un retour aux valeurs normales est observé le 39^e jour (plage de 13 à 62) chez la plupart des patients.

La leucopénie et la thrombocytopénie sont plus prononcées à des doses élevées (> 50 mg/m²).

L'anémie (diminution de 2 g d'hémoglobine/100 mL) survient approximativement à la même fréquence et au même moment que la leucopénie et la thrombocytopénie. Chez les humains, on a rarement signalé la survenue d'une leucémie aiguë coïncidant avec l'administration de cisplatine. Dans ces cas, le cisplatine avaient généralement été administré avec d'autres agents leucémogènes.

Des cas de neutropénie, dont certains mortels, ont été signalés.

On a observé que le cisplatine sensibilise les érythrocytes, ce qui peut parfois entraîner des résultats positifs au test de Coombs de l'anémie hémolytique. La fréquence, la gravité et l'importance relative de cet effet par rapport à d'autres toxicités hématologiques n'ont pas été établies, mais on devrait envisager la possibilité d'un processus hémolytique chez les patients recevant le cisplatine qui présentent une chute inexplicée de l'hémoglobine. Le processus hémolytique est renversé à l'arrêt du traitement.

Mutagenèse

Le cisplatine peut s'avérer nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Ce médicament est mutagène chez les bactéries et produit des aberrations chromosomiques dans les cellules animales de cultures tissulaires. De plus, il exerce des effets tératogènes et embryotoxiques chez les souris. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer de ne pas devenir enceinte. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant le traitement, on devrait l'informer des risques possibles pour le fœtus.

Des cas d'anomalie de la spermatogenèse ont été signalés chez des patients de sexe masculin (voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Neurotoxicité

Il existe des comptes rendus faisant état de neuropathie grave chez des patients chez lesquels le protocole employé comportait des doses de cisplatine plus élevées ou plus fréquentes que celles qui sont recommandées. Ce type de neuropathie peut être irréversible et se manifeste sous forme de paresthésie à distribution en gants et chaussettes, d'aréflexie ainsi que de perte de la proprioception et de la sensibilité vibratoire. Des cas de perte de la fonction motrice ont également été signalés. Des cas graves de leucoencéphalopathie et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dont certains mortels, ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'ototoxicité, qui est importante et qui peut être plus prononcée chez les enfants, se manifeste par des acouphènes et/ou par une perte d'acuité auditive dans les hautes fréquences et occasionnellement par la surdité. Puisque ce type de toxicité est cumulatif, une évaluation audiométrique devrait être effectuée avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer chaque dose de médicament (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Toxicité rénale

Le cisplatine entraîne une néphrotoxicité cumulative pouvant être intensifiée par les antibiotiques de type aminosides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES**, **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PRÉCAUTIONS

Le cisplatine doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant l'expérience des antinéoplasiques. La conduite du traitement et la prise en charge des complications ne peuvent être appropriées que si le diagnostic est juste et que le patient a accès à un établissement de soins adéquat.

Le cisplatine produit une néphrotoxicité cumulative qui peut être accentuée par l'administration d'aminosides. La créatinine sérique, l'azote uréique du sang, la clairance de la créatinine ainsi

que les taux de magnésium, de sodium, de potassium et de calcium doivent être mesurés avant le début du traitement ainsi qu'avant l'administration de toute cure subséquente. À la posologie recommandée, le cisplatine ne devrait pas être administré plus souvent qu'une fois toutes les 3 à 4 semaines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Afin de réduire la néphrotoxicité, on recommande d'hydrater préalablement le patient en lui administrant 1 ou 2 litres de liquide par perfusion 8 à 12 heures avant l'administration de la dose de cisplatine.

Étant donné que l'ototoxicité est cumulative, on recommande que le patient passe un examen audiométrique avant le début du traitement, puis qu'il en subisse un autre avant chaque dose subséquente (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des numérations globulaires doivent être effectuées chaque semaine. La fonction hépatique doit être surveillée périodiquement. Des examens neurologiques doivent également être pratiqués régulièrement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Grossesse

Le cisplatine peut s'avérer nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Ce médicament est mutagène chez les bactéries et produit des aberrations chromosomiques dans les cellules animales de cultures tissulaires. De plus, il exerce des effets tératogènes et embryotoxiques chez les souris. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer de ne pas devenir enceinte. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant le traitement, on devrait l'informer des risques possibles pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE : Mutagenèse**).

Allaitement

Le cisplatine est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, les patientes qui reçoivent le cisplatine ne devraient pas allaiter.

Hommes

Le cisplatine peut causer des anomalies de la spermatogenèse chez les patients de sexe masculin (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par conséquent, les hommes traités par le cisplatine doivent toujours utiliser un condom pendant les rapports sexuels avec une femme en âge de procréer. Les patients ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par le cisplatine et jusqu'à 2 ans après. En raison du risque accru associé à la conception, les patients devraient bénéficier d'un counselling génétique avant le traitement par le cisplatine et jusqu'à 2 ans après celui-ci. En cas de grossesse chez la partenaire d'un patient qui prend du cisplatine, il est recommandé d'orienter la femme enceinte vers un service de counselling génétique afin qu'elle puisse subir une évaluation et obtenir des conseils.

Administration

Après reconstitution, le Cisplatine injectable est physiquement incompatible avec tout dispositif d'administration intraveineuse, toute aiguille et toute seringue contenant de l'aluminium. En effet, il se produit une interaction entre l'aluminium et le platine contenu dans

le cisplatine, occasionnant la formation d'un précipité noir visible dans la solution de cisplatine (voir **Préparations des solutions intraveineuses**).

Comme avec tout autre composé potentiellement toxique, on devrait faire preuve de prudence pendant la manipulation du cisplatine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **DIRECTIVES PARTICULIÈRES**). Des réactions cutanées associées au contact accidentel avec le cisplatine peuvent survenir. On recommande de porter des gants. Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, il faut immédiatement bien laver la partie atteinte avec de l'eau et du savon. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, il faut rincer abondamment avec de l'eau.

Interactions médicamenteuses

Les taux plasmatiques d'anticonvulsivants peuvent devenir subthérapeutiques pendant un traitement par le cisplatine. Au cours d'un essai à répartition aléatoire mené chez des femmes ayant un cancer ovarien avancé, l'administration de pyridoxine en concomitance avec de l'altrétamine (hexaméthylmélamine) et du cisplatine a eu une incidence négative sur la durée de la réponse.

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions anaphylactiques et de type anaphylactique

On a parfois signalé des réactions évoquant l'anaphylaxie chez des patients traités au préalable par le cisplatine. Ces réactions comprennent l'œdème du visage, les bouffées vasomotrices, une respiration sifflante, la tachycardie et l'hypotension et se manifestent dans les minutes suivant l'administration du médicament. Les réactions peuvent être maîtrisées à l'aide d'épinéphrine par voie intraveineuse, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques. Les patients recevant du cisplatine devraient faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler toute réaction de type anaphylactique; les médicaments et le matériel de soutien doivent être à portée de la main pour traiter une telle complication.

Effets cardiovasculaires

Une augmentation importante du risque d'événement thromboembolique veineux a été observée chez les patients ayant une tumeur solide qui ont été traités par le cisplatine, comparativement aux patients traités par d'autres antinéoplasiques.

On a rarement signalé des effets toxiques vasculaires avec l'administration de cisplatine en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Ces manifestations sont hétérogènes sur le plan clinique et peuvent inclure l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (accident vasculaire cérébral ischémique et accident vasculaire cérébral hémorragique), la microangiopathie thrombotique (syndrome urémique hémolytique) ou l'artérite cérébrale. On a suggéré divers mécanismes pour expliquer ces complications vasculaires. On a également signalé le phénomène de Raynaud chez des patients recevant une association de bléomycine et de vinblastine, avec ou sans cisplatine. On a suggéré que l'hypomagnésémie survenant pendant le

traitement par le cisplatine pourrait être un facteur additionnel, mais non essentiel, associé à cette manifestation. Cependant, on ne sait pas encore si, dans ces cas, la cause du phénomène de Raynaud est la maladie, l'atteinte vasculaire sous-jacente, la bléomycine, la vinblastine, l'hypomagnésémie ou une combinaison de ces facteurs.

Appareil digestif

Presque tous les patients qui reçoivent du cisplatine ont des nausées et des vomissements marqués, et parfois si intenses que le traitement doit être interrompu. Les nausées et les vomissements débutent généralement une à quatre heures après le traitement et se poursuivent jusqu'à 24 heures durant. Après le traitement, le patient peut encore éprouver des nausées et des vomissements et/ou de l'anorexie à divers degrés, cela jusqu'à une semaine durant.

Des nausées et des vomissements tardifs (commençant ou persistant 24 heures ou plus après la chimiothérapie) ont déjà été observés chez des patients qui avaient réussi à les réprimer complètement le jour du traitement par le cisplatine.

Des cas de diarrhée et de stomatite ont également été signalés.

Fonction hépatique

Une élévation temporaire des enzymes hépatiques et de la bilirubine peut survenir aux doses de cisplatine recommandées.

Hyperuricémie

On a signalé que les cas d'hyperuricémie sont aussi fréquents que les cas d'augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. L'hyperuricémie est plus prononcée lorsque les doses dépassent 50 mg/m², et les taux d'acide urique culminent généralement entre 3 et 5 jours après l'administration de la dose. L'administration d'allopurinol, pour le traitement de l'hyperuricémie, réduit efficacement les taux d'acide urique.

Infections et infestations

Des cas d'infection et de septicémie (dont certains cas mortels) ont été signalés. Des cas de tuberculose ont aussi été signalés.

Néphrotoxicité

L'insuffisance rénale est le principal facteur de toxicité limitant la dose de cisplatine; cet effet est cumulatif et relié à la dose. La toxicité rénale a été notée chez 28 à 36 % des patients traités avec une dose unique de 50 mg/m². Cette réaction est tout d'abord observée durant la deuxième semaine et elle se manifeste par une élévation des concentrations d'azote uréique du sang, de créatinine, d'acide urique sérique et/ou par une diminution de la clairance de la créatinine. **La toxicité rénale se prolonge et s'aggrave avec des cures répétées du médicament. La fonction rénale doit retourner à la normale avant qu'on puisse administrer une autre dose de cisplatine.**

L'altération de la fonction rénale a été associée à une atteinte des tubules rénaux. L'administration de cisplatine en perfusion pendant 6 à 8 heures avec une hydratation par voie intraveineuse et une diurèse au mannitol a été utilisée pour réduire le risque de néphrotoxicité. Cependant, malgré la prise de ces mesures, la toxicité rénale peut quand même survenir.

Neurotoxicité

Une neurotoxicité, habituellement caractérisée par des neuropathies périphériques, a été observée chez certains patients. Diverses neuropathies dues au traitement par le cisplatine peuvent se produire après un traitement prolongé (4 à 7 mois), mais on a également signalé la survenue de symptômes neurologiques après l'administration d'une seule dose. Bien que les signes et symptômes apparaissent généralement pendant le traitement, il arrive, dans de rares cas, qu'ils surviennent après l'administration de la dernière dose de cisplatine. La neuropathie peut continuer à évoluer après l'arrêt du traitement. Des cas de signe de Lhermitte, de myélopathie de la colonne dorsale et de neuropathie autonome ont aussi été signalés.

Le traitement par le cisplatine doit être interrompu dès la première occurrence de ces symptômes, d'autant plus que des données préliminaires suggèrent qu'il est possible que la neuropathie périphérique soit irréversible chez certains patients.

Des crampes musculaires d'apparition soudaine et de courte durée ont été signalées. Elles sont généralement survenues chez des patients qui avaient reçu une dose cumulative relativement élevée de cisplatine et qui souffraient de neuropathie périphérique relativement avancée.

Des cas d'agueusie et de convulsions ont également été signalés.

Toxicité oculaire

Des cas peu fréquents de névrite optique, d'œdème papillaire et de cécité cérébrale ont été signalés chez des patients ayant reçu du cisplatine aux doses standard recommandées. En général, soit le problème s'améliore, soit le patient récupère complètement après l'interruption du traitement par le cisplatine. Des stéroïdes, avec ou sans mannitol, ont été employés, mais l'efficacité de ce traitement n'a pas été établie.

Des cas de vue brouillée et de dyschromatopsie ont été signalés après l'emploi de schémas thérapeutiques comportant des doses de cisplatine plus élevées ou plus fréquentes que celles qui sont recommandées. L'altération de la perception des couleurs se manifeste par une perte de la discrimination des couleurs, en particulier dans l'axe bleu-jaune. La seule anomalie observée à l'examen du fond de l'œil est une pigmentation irrégulière de la rétine dans la région de la macula.

Autres effets toxiques

Les autres effets toxiques ayant été signalés peu fréquemment comprennent des anomalies cardiaques, le hoquet, une hausse de l'amylase sérique et des éruptions cutanées. Des cas d'alopécie ont aussi été signalés.

De rares cas de toxicité locale intéressant les tissus mous ont été signalés par suite de l'extravasation de cisplatine. L'infiltration de la solution de cisplatine peut entraîner une cellulite, une fibrose et une nécrose tissulaires.

Ototoxicité

L'ototoxicité a été observée chez jusqu'à 31 % des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine de 50 mg/m². Elle se manifeste par des acouphènes et/ou par une diminution de l'acuité auditive des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz). Occasionnellement, le patient peut avoir du mal à entendre les tons normaux de la conversation. Les effets ototoxiques peuvent être plus graves chez les enfants recevant du cisplatine. La diminution de l'acuité auditive peut être unilatérale ou bilatérale et elle a tendance à devenir plus fréquente et plus grave avec l'administration de doses répétées. Cependant, on a rarement signalé la surdité par suite de l'administration de la dose initiale de cisplatine. L'ototoxicité peut être intensifiée par une radiothérapie crânienne antérieure ou simultanée et elle peut être reliée aux concentrations plasmatiques maximales de cisplatine. On ne sait pas encore si l'ototoxicité causée par le cisplatine est réversible. On doit effectuer des audiogrammes avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer les doses subséquentes de cisplatine. On a également observé une toxicité vestibulaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Des cas d'embolie pulmonaire (dont certains cas mortels) ont été signalés.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires

Des cas de spermatogenèse anormale ont été signalés.

Déséquilibre des électrolytes sériques

L'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypophosphatémie ont été notées chez des patients recevant du cisplatine et elles sont probablement liées à des lésions des tubules rénaux. On a parfois signalé une tétanie chez les patients souffrant d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie. Généralement, les concentrations d'électrolytes sériques retournent à la normale lorsqu'on administre des suppléments d'électrolytes et qu'on arrête le traitement par le cisplatine. On a également signalé le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

PRENDRE LES PRÉCAUTIONS NÉCESSAIRES POUR PRÉVENIR UN SURDOSAGE ACCIDENTEL DE CISPLATINE INJECTABLE.

Le surdosage aigu de ce médicament peut entraîner une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, la surdité, une toxicité oculaire (comprenant le décollement de la rétine), une dépression médullaire importante, des nausées et des vomissements rebelles et/ou une névrite. Le surdosage peut également mener au décès.

Il n'existe pas d'antidote éprouvé contre le surdosage de cisplatine. L'hémodialyse, même si elle a cours pendant plusieurs heures après le surdosage, semble n'avoir que peu d'effet sur l'élimination corporelle du platine, étant donné la liaison rapide et importante du cisplatine aux protéines plasmatiques. La prise en charge du surdosage devrait comprendre le recours aux mesures générales destinées à soutenir le patient pendant la période où des effets toxiques sont susceptibles de se produire. Le patient victime de surdosage doit être suivi pendant 3 à 4 semaines, au cas où des réactions toxiques tardives se manifesteraient.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose monothérapeutique de CISPLATINE INJECTABLE recommandée chez les adultes et les enfants est de 50 à 75 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines en dose intraveineuse unique, ou de 15 à 20 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines en doses intraveineuses quotidiennes pendant 5 jours.

On ne doit pas administrer de cure additionnelle de CISPLATINE INJECTABLE avant que la créatinine sérique ne soit inférieure à 1,5 mg/100 mL et/ou que l'azote uréique du sang n'ait atteint un taux inférieur à 25 mg/100 mL. De même, toute cure additionnelle doit être suspendue jusqu'à ce que les éléments figurés du sang aient atteint un niveau acceptable (plaquettes $\geq 100\ 000$ thrombocytes/mm³, globules blancs ≥ 4000 leucocytes/mm³). Aucune dose subséquente de CISPLATINE INJECTABLE ne doit être administrée tant et aussi longtemps que l'audiométrie n'a pas montré que l'acuité auditive se situe dans les limites de la normale.

Si le CISPLATINE INJECTABLE est administré en association avec d'autres agents antitumoraux, la dose doit être ajustée en conséquence.

On recommande d'hydrater préalablement le patient en lui administrant 1 ou 2 litres de liquide par perfusion 8 à 12 heures avant l'administration de la dose de cisplatine. Le médicament est ensuite dilué dans 2 litres de dextrose à 5 % dans du soluté salin ½ ou ⅓ normal contenant 37,5 g de mannitol, après quoi la solution résultante est administrée par perfusion sur une période de 6 à 8 heures. On doit veiller à ce que l'hydratation et la diurèse du patient demeurent adéquates pendant les 24 heures qui suivent le traitement.

Il faut faire preuve de prudence pendant la préparation et la manutention de la solution de cisplatine (voir **DIRECTIVES PARTICULIÈRES**). En cas de contact cutané avec la solution

de cisplatine, laver immédiatement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact de la solution de cisplatine avec les muqueuses, rincer la zone touchée à grande eau.

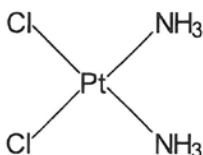
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Cisplatine

Dénomination systématique : 1) platine, diamminedichloro, cis
2) cis-diamminedichloroplatine

Formule développée :



Formule moléculaire : Cl₂N₂H₆Pt

Masse moléculaire : 300,06 g/mol

Description : Le cisplatine est un complexe formé d'un métal lourd central, le platine, entouré de deux atomes de chlore et de deux groupements ammonium en configuration cis. Il se présente sous forme de poudre cristalline jaune à orange légèrement soluble dans l'eau, à peine soluble dans le DMF et pratiquement insoluble dans l'alcool.

Composition : Le CISPLATINE INJECTABLE est offert sous forme de solution stérile contenant 1 mg/mL de cisplatine et 9 mg/mL de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection. Le pH de la solution a été ajusté par l'ajout d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium.

Stabilité et recommandations concernant la conservation

Conserver les fioles de CISPLATINE INJECTABLE non ouvertes à température ambiante, c'est-à-dire entre 15 °C et 25 °C. Voir à ce que la température où sont rangées les fioles ne dépasse pas 25 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler les solutions de cisplatine, car un précipité se formerait. Protéger de la lumière.

Reconstitution

Préparation des solutions injectables

Le matériel employé — aiguilles, seringues, dispositif d'administration intraveineux — pour la préparation ou l'administration des solutions de CISPLATINE INJECTABLE ne doit pas contenir de pièces en aluminium. En effet, l'interaction qui se produit entre l'aluminium et le platine contenu dans le composé entraîne la formation d'un précipité noir bien visible dans la solution reconstituée, qui perd alors de sa puissance.

Diluer la préparation de CISPLATINE INJECTABLE dans 2 litres de dextrose à 5 % dans du soluté salin ½ ou ⅓ normal contenant 37,5 g de mannitol.

La solution de CISPLATINE INJECTABLE ainsi diluée est appropriée pour la perfusion intraveineuse. Comme cette solution ne contient pas d'agent de conservation, elle doit être utilisée dans les 24 heures qui suivent sa préparation. Afin d'éviter le risque de contamination microbienne, toute portion inutilisée après cette période doit être jetée.

Comme pour tout autre produit à usage parentéral, il faut s'assurer avant d'administrer une solution mélangée, dans la mesure où le contenant le permet, qu'elle est claire, qu'elle ne contient ni précipité ni particules en suspension, qu'elle n'a pas changé de couleur et enfin que le contenant ne fuit pas. Les solutions troubles ne doivent pas être utilisées, non plus que les solutions qui ont changé de couleur ou qui contiennent un précipité ou des particules en suspension. La même remarque est applicable si le contenant fuit.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES

1. La préparation du CISPLATINE INJECTABLE doit être effectuée dans une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de classe II).
2. Le personnel affecté à la préparation du CISPLATINE INJECTABLE doit porter des gants de PVC, des lunettes de sûreté, un sarrau jetable et un masque.
3. Le matériel — aiguilles, seringues, fioles, etc. — ayant été en contact avec le CISPLATINE INJECTABLE doit être séquestré et incinéré à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont fermés hermétiquement. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant, qui se chargera de leur destruction. Prendre les précautions appropriées pour la préparation de ces produits en vue de leur transport.
4. Toute personne qui prépare ou manipule régulièrement du CISPLATINE INJECTABLE doit passer des examens sanguins deux fois par an.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Le CISPLATINE INJECTABLE (1 mg/mL) est une solution stérile aqueuse destinée à l'usage intraveineux, offerte en fioles de verre à usage unique de 10 mL, de 50 mL et de 100 mL. Chaque fiole à usage unique est conditionnée individuellement dans une boîte. Le CISPLATINE INJECTABLE est dépourvu d'agent de conservation. La fiole de 10 mL est scellée avec un bouchon de couleur jaune, celle de 50 mL avec un bouchon de couleur bleue, et celle de 100 mL, avec un bouchon de couleur verte.

PHARMACOLOGIE

Le cisplatine cause une immunosuppression qui est de courte durée (18 à 72 heures) suivie d'un accroissement rapide de la réponse immunitaire de l'hôte. On croit que cet accroissement de la réponse immunitaire de l'hôte cause une régression de la tumeur chez les animaux.

L'activité antitumorale du cisplatine a été démontrée pour la première fois contre le sarcome 180 et la leucémie L1210. Des enquêtes subséquentes ont montré une activité significative du cisplatine IP en tant qu'agent unique sur plusieurs tumeurs expérimentales, comme suit :

- 1) Des tumeurs animales transplantables, y compris le carcinosarcome Walker 256, la leucémie ascitique Dunning, le carcinome pulmonaire Lewis, les tumeurs ascitiques Ehrlich, la leucémie P-388, le mélanome B-16 et la tumeur épendymoblastome implantée intracérébralement chez les souris.
- 2) Les tumeurs primaires induites chimiquement, y compris les tumeurs mammaires induites par 7,12-di-méthylbenzanthrène (DMBA) chez les rats, et le cancer de la vessie induit par N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide (FANFT) chez les souris.
- 3) Le sarcome de Rous induit viralemment. Le cisplatine a montré une activité synergique contre la leucémie L1210 lorsque combinée à d'autres agents chimiothérapeutiques dont la cyclophosphamide, l'ICRF-159, l'ifosfamide, la cytosine arabinozide, l'hydroxyurée, la moutarde phosphoramidate, l'azacytidine, le 5-fluorouracile, l'émétine, la doxorubicine et le méthotrexate. Aucune synergie apparente n'a été observée avec le BCNU.

Les concentrations les plus fortes de cisplatine se sont retrouvées dans les reins, le foie, les gonades, la rate et les surrénales peu de temps (1 à 2 heures) suivant l'injection IV dans les chiens, mais elles sont demeurées significativement élevées seulement dans les reins, le foie, les ovaires et l'utérus pendant une période allant jusqu'à six jours après le traitement. Les ratios tissu:plasma du platine étaient, respectivement, de 3:1 et de 4:1 pour le foie et les reins, six jours suivant le traitement (2).

Après une seule injection IV de cisplatine chez les chiens, la demi-vie de phase rapide était de moins d'une heure, et la demi-vie de phase lente était d'environ 5 jours. Une quantité d'environ 60 à 70 % de la dose était récupérée dans l'urine dans les quelques premières heures suivant le traitement (2).

TOXICOLOGIE

Paramètres toxicologiques du cisplatine

Voie intraveineuse

	Souris Dose unique		Chiens				Singes QD × 5 jours	
			Dose unique		QD × 5 jours			
	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²
Dose maximale tolérée	--	--	0,625	13,2	0,187	3,75	0,156	1,94 (ou moins)
Dose toxique minimale (DT min.)	--	--	1,25	22,5	0,375	7,75	0,313	8,0
Dose toxique maximale (DT max.)	--	--	2,5	47,3	0,75	14,9	1,25	15,9
Dose létale (DL)	--	--	5,0	105,7	1,5	31,1	2,5	33,6
LD ₅₀	13,38	40,15	--	--	--	--	--	--

Toxicité aiguë

À la dose létale ou DL₅₀, des souris, chiens et singes sont morts en 2 à 8 jours. Les chiens présentaient une entérocolite grave, principalement hémorragique, une hypoplasie grave ou marquée de la moelle osseuse, une hypocellularité modérée ou marquée des tissus lymphoïdes, une nécrose marquée ou modérée des tubules rénaux, ainsi qu'une azotémie, une nécrose marquée ou modérée des tissus de graisse omentale et péripancréatiques, et une pancréatite. Les singes présentaient une entérocolite grave ou une colite, une atrophie grave des tissus lymphoïdes et une hypoplasie modérée à grave de la moelle osseuse. L'un des deux singes présentait également une néphrose grave, une nécrose myocardique focale marquée, une myocardite, une atrophie grave du pancréas et une atrophie marquée de la glande prostatique et des testicules.

Toxicité subaiguë

Les chiens et les singes survivants présentaient des signes toxiques réversibles, y compris un vomissement lié à la dose, une anorexie, une déshydratation, une faiblesse, une leucocytose, une anémie, une hypochlorémie, une protéinurie et la présence de leucocytes, d'érythrocytes et de cylindres dans l'urine. Les singes présentaient une azotémie temporaire et une hausse sporadique des transaminases.

Les signes toxiques sont disparus dans les deux semaines suivant le traitement, et les chiens et les singes n'ont présenté aucune histopathologie après une période d'observation de 61 à 129 jours, à l'exception d'un chien ayant montré une atrophie marquée de la glande prostatique et d'un singe ayant montré une néphrite interstitielle possiblement liée au médicament.

Mutagenicité

Le cisplatine s'est avéré mutagène dans la bactérie *E. coli* après une culture prolongée de cellules avec concentrations sublétales de cisplatine.

Des aberrations chromosomiques ont été observées dans les cellules de moelle osseuse de hamster chinois après un traitement de 8 mg/kg de cisplatine.

Dans le test d'Ames, le cisplatine s'est avéré être un mutagène faible à modéré.

RÉFÉRENCES

1. Kelman AD et al. An analysis of the modes of binding of antitumor platinum complexes to DNA. *Wadely Med Bull* 1976;7(1):440-448.
2. Litterst CL et al. Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-Diamminodichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* 1976;36:2340-2344.
3. Beck, D.J. and Brubaker, R.R. Mutagenic properties of cis-platinum (II) diamminodichloride in *Escherichia Coli*. *Mutation Res.* 1975;27: 181-189.
4. Fremuth F et al. Chromosome aberrations and radioprotection. *Proc Intern Congr Chemo (Prague)* 1971;2:827-828.
5. Monti-Bragadin C et al. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *Chem Biol Interactions* 1975; 11:469-472.
6. Bruckner, H.W. et al. Chemotherapy of gynecological tumors with platinum II. *J. Clin Hematol Oncol* 1977;7 (2): 619-633.
7. Einhorn, L.H., and Donahue, J.P. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* 1977;117: 65-69.
8. Higby, D.J. et al. Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J. Urol* 1974;112: 100-104.
9. Merrin, C. A New Method to prevent toxicity with high doses of cis-Diammine platinum (Therapeutic efficacy in previously treated widespread and recurrent testicular tumors). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1976;17: 243.
10. Wiltshaw, E. and Kroner, T. Phase II Study of cis-Dichloro-diammineplatinum (II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rep* 1976;60(1): 55-60.
11. Herr HW. Cis-Diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 1980; 123:853-955.
12. Merrin C. Treatment of advanced bladder cancer with cis-Diamminedichloroplatin (II) (NCS 119875): A pilot study. *J Urol* 1978; 119:493-495.
13. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al: Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:4416-4426, 2012.
14. Smeland S, et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica*; 2011 Apr;82(2):211-216.

15. O'Reilly A, MacEneaney P, Mayer N, O Reilly SP, Power DG. Testicular Cancer and Platinum: A Double-Edged Sword. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):e46-e48.
16. Tempest HG, Martin RH, et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Human Reproduction*. 2008 Feb;23(2):251-258.
17. Bagga P, Dewan A, Agarwal P, Garg C, Datta NR. Oral tuberculosis following successful treatment of oral malignancy. *J Cancer Res Ther*. 2012 Oct/Dec;8(4):650-651.
18. Turkmen E, Erdogan B, Hacibekiroglu I, Kodaz H, Uzunoglu S, Celik Y, Cicin I. A case of Guillain-Barre syndrome in a patient with small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Turk onkoloji dergisi*. 2014;29(3):104-107.
19. Traynor AM, Richards GM, Hartig GK, et al. Comprehensive IMRT Plus Weekly Cisplatin for Advanced Head and Neck Cancer: The University of Wisconsin Experience. *Head & neck*. 2010;32(5):599-606.
20. Li Q, Xu B, Li Q, Zhang P. [Efficacy and safety of cisplatin plus capecitabine for patients with metastatic triple negative breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015 Dec;37(12):938-941.
21. Kaneko T, Shoji A, Tsubakihara M, Okubo T, Okoshi T. [Leukoencephalopathy in a patient being treated for small cell lung cancer]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Oct;33(10):1130-1134.
22. Brück W, Heise E, Friede RL. Leukoencephalopathy after cisplatin therapy. *Clin Neuropathol*. 1989 Nov-Dec;8(6):263-265.
23. Mizutani T. [Leukoencephalopathy caused by antineoplastic drugs]. *Brain Nerve*. 2008 Feb;60(2):137-141.
24. Zahir MN, Masood N, and Shabbir-Moosajee M. Cisplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and successful re-treatment in a patient with non-seminomatous germ cell tumor: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6:Art.No 409.
25. Simkens GAAM, de Hingh IHJT, Hanse MCJ. Acute neurological disorders following intraperitoneal administration of cisplatin. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Mar;120(3):291-291.
26. Triolo G, La Carrubba S, Volpes D, Cartia E, Panzica A, Lucia D, et.al. Severe posterior leukoencephalopathy syndrome by cisplatin: A case report. *Italian Journal of Medicine*. 2014 May;8:131-131.
27. Batra R. et al. Extensive arterial and venous thrombo-embolism with chemotherapy for testicular cancer: a case report. *Cases Journal*. 2009 Nov;2(11):Art no 9082.
28. Meattini I, et al. Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: Case report and review of the literature. *Journal of Chemotherapy*. 2010 Apr;22(2):134-136.

29. Sambasivaiah K, Srikanth Reddy, Praveen Kumar B.S, Suneetha P. Cisplatin Induced Acute Cerebral Infarct. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. Vol. 29 No 4, 2008.
30. Bairey O, Bishara J, Stahl B, Shaklai M. Severe tissue necrosis after cisplatin extravasation at low concentration: possible "immediate recall phenomenon". J Natl Cancer Inst. 1997 Aug 20;89(16):1233-1234.
31. Cisplatine injectable, BP (1 mg/mL) – Monographie de produit. Hospira Healthcare Corporation. Date de révision : 11 juillet 2016, n° de contrôle 194668.