

1.3.1.1 Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cisplatine Accord Healthcare 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de cisplatine.
10 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 10 mg de cisplatine
25 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 25 mg de cisplatine
50 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 50 mg de cisplatine
100 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 100 mg de cisplatine

Excipients à effet notoire : Chaque ml de solution contient 3,5 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution transparente, incolore à jaune pâle dans un flacon en verre ambré, qui ne contient pratiquement pas de particules.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le cisplatine est indiqué pour le traitement des pathologies ci-après :

- Cancer testiculaire avancé ou métastatique
- Cancer de l'ovaire avancé ou métastatique
- Carcinome de la vessie avancé ou métastatique
- Épithélioma spinocellulaire avancé ou métastatique de la tête et du cou
- Cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique
- Cancer bronchique à petites cellules avancé ou métastatique.
- Le cisplatine est indiqué dans le traitement du carcinome cervical en association avec d'autres chimiothérapies ou avec la radiothérapie.
- Le cisplatine peut être utilisé en monothérapie et en association avec d'autres traitements

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et population pédiatrique :

La posologie du cisplatine dépend de la pathologie primaire, de la réaction attendue et de l'utilisation du cisplatine en monothérapie ou en association avec une autre chimiothérapie. Les instructions concernant la posologie doivent s'appliquer aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Pour la monothérapie, les deux schémas posologiques suivants sont recommandés :

- Dose unique de 50 à 120 mg/m² de surface corporelle toutes les 3 ou 4 semaines ;
- 15 à 20 mg/m²/jour pendant cinq jours, toutes les 3 ou 4 semaines.

Si le cisplatine est utilisé en association avec un autre produit, la dose de cisplatine doit être réduite. Une dose type est de 20 mg/m² ou plus toutes les 3 ou 4 semaines.

Pour le traitement du cancer cervical, le cisplatine est utilisé en association avec la radiothérapie ou d'autres agents de chimiothérapie. Une dose type est de 40 mg/m² par semaine pendant 6 semaines.

Pour les mises en garde et les précautions à prendre en compte avant le commencement du cycle de traitement suivant, voir rubrique 4.4.

Chez les patients insuffisants rénaux ou présentant une dépression médullaire, la dose doit être réduite en conséquence (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

La solution de cisplatine pour perfusion préparée conformément aux instructions (voir rubrique 6.6.) doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 6 à 8 heures.

Hydratation

Une hydratation suffisante doit être maintenue entre 2 et 12 heures avant l'administration et jusqu'à un minimum de 6 heures après l'administration du cisplatine. Cette hydratation est nécessaire et a pour but de permettre une diurèse suffisante pendant et après le traitement par le cisplatine. Elle est réalisée par perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation avant le traitement par le cisplatine :

Perfusion intraveineuse de 100 à 200 ml/heure pendant une période de 6 à 12 heures, avec une quantité totale d'au moins 1 litre.

Hydratation après la fin de l'administration du cisplatine :

Perfusion intraveineuse de 2 autres litres à la vitesse de 100 à 200 ml par heure pendant une période de 6 à 12 heures.

La diurèse forcée peut s'avérer nécessaire si l'excrétion d'urine est inférieure à 100 à 200 ml/heure après l'hydratation. La diurèse forcée peut être réalisée par administration intraveineuse de 37,5 g de mannitol sous la forme d'une solution à 10 % (375 ml d'une solution à 10 % de mannitol), ou par administration d'un diurétique si la fonction rénale est normale.

L'administration du mannitol ou d'un diurétique est également nécessaire lorsque la dose de cisplatine administrée est supérieure à 60 mg/m² de surface corporelle.

Il est nécessaire que le patient boive de grandes quantités de liquides pendant 24 heures après la perfusion du cisplatine afin d'assurer une excrétion d'urine suffisante.

Cisplatine Accord Healthcare 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant l'administration. Pour des instructions concernant la dilution du produit avant l'administration, voir rubriques 4.4 et 6.6.

Alors que le cisplatine est généralement administré par voie intraveineuse, ce médicament a également été administré par instillation intrapéritonéale à des patients atteints de cancers intrapéritonéaux (par ex. des tumeurs ovariennes). Pour l'administration, il convient d'éviter

d'utiliser tout instrument contenant de l'aluminium qui pourrait entrer en contact avec le cisplatine (nécessaires à perfusion intraveineuse, aiguilles, seringues)

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au cisplatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres composés à base de platine.

Le cisplatine induit une néphrotoxicité qui est cumulative. Il est par conséquent contre-indiqué chez les patients qui présentent un déficit rénal préexistant.

Le cisplatine s'est également avéré présenter une neurotoxicité cumulative (en particulier une ototoxicité) et ne doit pas être administré aux patients présentant un déficit auditif préexistante.

Le cisplatine est par ailleurs contre-indiqué chez les patients présentant une aplasie médullaire et chez ceux qui sont déshydratés.

Les patientes recevant du cisplatine ne doivent pas allaiter leur enfant (voir rubrique 4.6).

L'administration concomitante du vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiquée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce produit peut uniquement être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié en oncologie et dans un service spécialisé permettant un suivi et une surveillance adéquats. Un équipement médical approprié doit être disponible pour la prise en charge des éventuelles réactions anaphylactiques.

Le cisplatine réagit avec l'aluminium pour former un précipité noir de platine. Tous les nécessaires à perfusion I.V., les aiguilles, les cathéters et les seringues contenant de l'aluminium doivent être évités. Avant d'administrer la solution au patient, il convient de vérifier la limpidité de la solution et l'absence de particules.

La solution pour perfusion de cisplatine ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments ou additifs.

Une surveillance et une gestion adaptées du traitement et de ses complications sont uniquement possibles si un diagnostic adéquat et des conditions de traitement exactes sont disponibles.

Les paramètres et fonctions des organes suivants devront être déterminés avant, pendant et après l'administration de cisplatine :

- fonction rénale
- fonction hépatique
- fonctions hématopoïétiques (nombres de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sanguines)
- taux sériques d'électrolytes (calcium, sodium, potassium, magnésium).

Ces analyses doivent être répétées toutes les semaines pendant toute la durée du traitement par cisplatine.

L'administration répétée de cisplatine doit être différée jusqu'à ce que les valeurs des paramètres suivants se soient normalisées :

- créatinine sérique $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/100 ml)
- urée $< 25 \text{ mg/dl}$
- globules blancs $> 4000/\mu\text{l}$ ($> 4,0 \times 10^9/\text{l}$)
- plaquettes $> 100\,000/\mu\text{l}$ ($> 100 \times 10^9/\text{l}$)

- audiogramme : résultats à l'intérieur de la plage normale

Néphrotoxicité

Le cisplatine produit une néphrotoxicité cumulative grave, susceptible d'être majorée par les antibiotiques de la classe des aminoglycosides. Le cisplatine ne doit pas être administré plus fréquemment que toutes les 3-4 semaines.

Afin de maintenir le débit urinaire et réduire la toxicité rénale, il est recommandé d'administrer le cisplatine par perfusion intraveineuse sur 6 à 8 heures (voir rubrique 4.2).

Il convient de ne pas administrer de cycles répétés de cisplatine tant que les taux sériques de créatinine ne sont pas inférieurs à 1,5 mg/100 ml (130 µmol/l) ou que l'urémie n'est pas inférieure à 25 mg/100 ml (9 mmol/l), et que les taux dans le sang circulant ne sont pas à un niveau acceptable. Étant donné que la toxicité rénale du cisplatine est cumulée, il convient de mesurer l'azote uréique du sang, la créatinine sérique ou le débit de filtration glomérulaire (DFG) / la clairance de la créatinine (CCr) avant d'instaurer le traitement et après chaque cycle de traitement consécutif.

Une hydratation suffisante avant le traitement et « en cours de traitement » doit être assurée afin de minimiser les risques de toxicité rénale.

Un débit urinaire de 100 ml/heure ou supérieur tendra à minimiser la néphrotoxicité du cisplatine. Ceci peut être accompli par une préhydratation avec 2 litres d'une solution intraveineuse appropriée, et une hydratation post cisplatine similaire (2 500 ml/m² de surface corporelle/24 heures sont recommandés). Si une hydratation vigoureuse est insuffisante pour maintenir un débit urinaire adéquat, un diurétique osmotique pourra être administré (par ex., solution à 10 % de mannitol).

Il convient de prendre des précautions particulières en cas d'administration concomitante de d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques à des patients traités par cisplatine (voir rubrique 4.5).

Fonction médullaire

Il convient de surveiller fréquemment les numérations globulaires du sang périphérique chez les patients recevant du cisplatine. Une thrombopénie et une leucopénie sévères peuvent survenir, même si la toxicité hématologique est généralement modérée et réversible. Des précautions particulières sont recommandées chez les patients qui développent une thrombopénie : user de prudence lors de la réalisation de procédures invasive ; recherche de signes de saignements ou d'hématomes ; recherche de sang occulte dans les urines, les selles et les vomissements ; éviter l'aspirine et les autres AINS. Les patients qui développent doivent être attentivement surveillés afin de déceler les signes éventuels d'une infection et pourraient nécessiter une antibiothérapie d'appoint et des transfusions de produits sanguins (voir rubrique 4.8).

Fonction du système nerveux central

Le cisplatine est connu pour induire une neurotoxicité. Par conséquent, un examen neurologique doit être effectué à intervalles réguliers chez les patients recevant un traitement à base de cisplatine.

Plusieurs cas de neuropathies graves ont été rapportés.

Ces neuropathies peuvent être irréversibles et peuvent se manifester par une paresthésie, une aréflexie, une perte de proprioception et une perception de vibrations. Une perte de la fonction motrice a également été rapportée.

Ototoxicité

Le cisplatine peut provoquer une ototoxicité cumulative, qui est plus susceptible de se produire avec les schémas à dose élevée. Un examen d'audiométrie doit être pratiqué avant d'instaurer le traitement, et des audiogrammes répétés devront être effectués en cas d'apparition de symptômes auditifs ou lorsque des changements cliniques de l'audition deviennent apparents. Une détérioration cliniquement importante de la fonction auditive peut nécessiter des modifications de la posologie ou l'arrêt du traitement. Une toxicité vestibulaire a également été rapportée (voir rubrique 4.8).

Une ototoxicité a été documentée chez approximativement 31 % des patients traités par 50 mg/m² de cisplatine, et se manifeste sous la forme d'un acouphène et/ou d'une insuffisance auditive à plus hautes fréquences (4000-8000 Hz). Les patients peuvent parfois perdre l'aptitude à entendre des conversations normales. Les effets ototoxiques peuvent être plus sévères chez les enfants traités par le cisplatine.

La perte d'audition peut être unilatérale ou bilatérale et devient plus fréquente et plus grave après des doses répétées ; cependant, la surdité après une dose initiale de cisplatine a rarement été observée. L'ototoxicité peut être augmentée en cas d'irradiations crâniennes précédentes et peut être liée à des concentrations élevées en cisplatine dans le plasma sanguin. La réversibilité ou non de l'ototoxicité induite par le cisplatine n'est pas connue. Une prudence spéciale par audiométrie doit être exercée avant le début de la thérapie et avant d'administrer d'autres doses de cisplatine. Une toxicité vestibulaire a également été observée (voir rubrique 4.8).

Une surveillance étroite doit également être effectuée afin de déceler une ototoxicité, une myélosuppression et des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8)

Phénomènes allergiques

Comme avec d'autres produits à base de platine, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, apparaissant dans la plupart des cas pendant la perfusion, et nécessitent la discontinuation de la perfusion et un traitement symptomatique approprié. Des réactions croisées, parfois fatales, ont été observées avec tous les composés de platine (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Fonction hépatique et formules hématologique

La formule hématologique et la fonction hépatique doivent être surveillées à intervalles réguliers.

Potentiel carcinogène

Chez les hommes, l'apparence de leucémie aigüe a coïncidé avec l'utilisation de cisplatine dans de rares cas, et était généralement associée à d'autres agents leucémogènes.

Le cisplatine est carcinogène chez les souris et les rats (voir rubrique 5.3).

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection peuvent se produire pendant l'administration de cisplatine. Étant donné la possibilité d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le site de perfusion pour vérifier la possibilité d'apparition d'infiltration pendant l'administration. Un traitement spécifique aux réactions d'extravasation est inconnu à ce jour.

Effets gastro-intestinaux

Les nausées et les vomissements peuvent être intenses et nécessiter un traitement antiémétique adéquat.

Effets immunosuppresseurs / sensibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par les produits de chimiothérapie, dont le cisplatine, peut donner lieu à des réactions graves ou fatales. L'administration d'un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant du cisplatine. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés ; toutefois, la réponse à ces vaccins peut être diminuée. Le vaccin contre la fièvre jaune est strictement contre-indiqué en raison du risque de maladie vaccinale systémique fatale (voir rubrique 4.3).

Mises en garde relatives aux excipients

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml, équivalent à 0,18 % des apports journaliers maximum recommandés par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Le cisplatine peut être également préparé pour l'administration avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6) et cela doit être pris en compte dans le calcul de la quantité totale de sodium toutes sources confondues qui sera administrée au patient.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le cisplatine peut être utilisé en association avec d'autres cytostatiques ayant des mécanismes d'action correspondants. Une toxicité additive peut survenir dans de tels cas.

La myélosuppression induite par le cisplatine va majorer les insuffisances ou toxicités similaires existantes induites par d'autres produits tels que la céphaloridine, le furosémide, les aminoglycosides, etc., administrés de manière concomitante.

Substances néphrotoxiques

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (par exemple, des céphalosporines, des aminoglycosides ou de l'amphotéricine B ou des produits de contraste) va potentialiser l'effet toxique du cisplatine sur les reins. La néphrotoxicité peut être exacerbée par les antibiotiques aminoglycosides, administrés simultanément ou 1-2 semaines après le traitement par cisplatine. L'utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (par ex., l'amphotéricine B) est déconseillée pendant le traitement par cisplatine.

Médicaments excrétés par voie rénale

Pendant ou après le traitement par le cisplatine, la prudence est conseillée avec les substances principalement éliminées par voie rénale, par exemple, les produits cytostatiques tels que la bléomycine et le méthotrexate, en raison de la diminution potentielle de l'élimination rénale.

La toxicité rénale de l'ifosfamide peut être supérieure si elle est utilisée avec le cisplatine ou chez les patients ayant précédemment reçu du cisplatine.

Une baisse de la lithiémie a été remarquée dans certains cas après le traitement par le cisplatine en association avec la bléomycine et l'étoposide. Il est par conséquent recommandé de surveiller les valeurs du lithium.

Substances ototoxiques

L'utilisation simultanée et/ou séquentielle de composés ototoxiques (aminoglycosides, diurétiques de l'anse) peut activer l'effet toxique du cisplatine sur la fonction auditive, notamment en présence d'une insuffisance rénale. À l'exception des patients recevant des doses de cisplatine supérieures à 60 mg/m² de surface corporelle, dont l'excrétion urinaire est inférieure à 1 000 ml par 24 heures, aucune diurèse forcée par des diurétiques de l'anse ne doit être appliquée en raison de la possibilité de lésions au niveau des voies rénales et de l'ototoxicité que cela pourrait entraîner.

L'ifosfamide peut augmenter la perte d'audition due au cisplatine.

Anticoagulants oraux

Dans le cas d'une utilisation simultanée d'anticoagulants oraux, il est conseillé de contrôler régulièrement l'INR.

Antihistamines, phénothiazines et autres

L'utilisation simultanée d'antihistamines, de buclizine, de cyclizine, de loxapine, de méclozine, de phénothiazines, de thioxanthènes ou de triméthobenzamines peut masquer les symptômes d'ototoxicité (tels que les sensations vertigineuses et l'acouphène).

Association pyridoxine + altrétamine

Lors d'une étude randomisée menée chez des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire, la réponse au traitement était influencée de façon négative par l'administration de pyridoxine en association avec l'altrétamine (hexaméthylmélamine) et le cisplatine.

Paclitaxel

Le traitement par le cisplatine administré avant une perfusion de paclitaxel peut réduire la clairance de ce dernier de 33 % et peut par conséquent intensifier sa neurotoxicité.

Substances anticonvulsivantes / Antiépileptiques

Les concentrations sériques de médicaments anticonvulsivants peuvent demeurer à des niveaux sous-thérapeutiques pendant le traitement par cisplatine. Par exemple, chez les patients recevant du cisplatine et de la phénytoïne, le taux sérique de phénytoïne peut être réduit. Ceci est probablement dû à une diminution de l'absorption et/ou à une augmentation du métabolisme. Il convient de surveiller les taux plasmatiques de phénytoïne, et d'adapter la dose en conséquence.

Médicaments antigoutteux

Le cisplatine peut augmenter la concentration de l'acide urique sanguin, c'est pourquoi, chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments antigoutteux tels que l'allopurinol, la colchicine, le probénécide ou la sulfapyrazone, une adaptation de la posologie de ces médicaments pourrait être nécessaire pour contrôler l'hyperuricémie et la goutte.

Le cisplatine peut interagir avec l'aluminium (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation du cisplatine chez la femme enceinte, mais compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, le cisplatine est présumé provoquer des

anomalies congénitales graves. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le cisplatine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le médecin estime que le risque pour une patiente particulière est justifié.

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

Pendant un traitement par cisplatine et jusqu'à 6 mois après celui-ci, les mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter une grossesse ; ceci s'applique aux patients des deux sexes.

Une consultation génétique est recommandée si le ou la patient(e) souhaite avoir des enfants lorsque le traitement est terminé.

Allaitement

Le cisplatine est sécrété dans le lait maternel. Le cisplatine est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le traitement par cisplatine pouvant entraîner une stérilité irréversible, il est recommandé aux hommes souhaitant devenir pères à l'avenir de se renseigner sur la cryopréservation de leur sperme avant traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Néanmoins, les profils d'effets indésirables (tels que la néphrotoxicité) peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables du cisplatine les plus fréquemment rapportés étaient de nature hématologique (leucopénie, thrombocytopenie et anémie), gastro-intestinale (anorexie, nausées, vomissements et diarrhées), des troubles auditifs (perte de l'audition), des affections rénales (insuffisance rénale, néphrotoxicité, hyperuricémie) et de la fièvre.

Des effets toxiques graves sur les reins, la moelle osseuse et les oreilles ont été rapportés chez jusqu'à un tiers des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine ; ces effets sont en général liés à la dose et sont cumulatifs. L'ototoxicité peut être plus sévère chez les enfants.

Les fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1\ 000$) ; très rare ($\leq 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Tableau des événements indésirables observés au cours des essais cliniques et pendant la surveillance après la commercialisation

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Indéterminée	Infectionna
	Fréquent	Sepsie

<i>Affection hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Aplasie médullaire, thrombocytopénie, leucopénie, anémie
	Indéterminée	Anémie hémolytique à Coombs positif
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)</i>	Rare	Leucémie aiguë
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde
<i>Affections endocriniennes</i>	Indéterminée	Augmentation de l'amylase sanguine, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminée	Déshydratation, hypokaliémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, hypocalcémie, tétanie
	Peu fréquent	Hypomagnésémie
	Très fréquent	Hyponatrémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Indéterminée	Accident vasculaire cérébral, AVC hémorragique, AVC ischémique, aguesie, artérite cérébrale, signe de Lhermitte, myélopathie, neuropathie autonome
	Rare	Convulsions, neuropathies périphériques, leucoencéphalopathie, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure
<i>Affections oculaires</i>	Indéterminée	Vision floue, daltonisme acquis, cécité corticale, névrite optique, papillœdème, pigmentation rétinienne
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Peu fréquent	Ototoxicité
	Indéterminée	Acouphènes, surdité
<i>Affections cardiaques</i>	Indéterminée	Trouble cardiaque
	Fréquent	Arythmie, bradycardie, tachycardie

	Rare	Infarctus du myocarde
	Très rare	Arrêt cardiaque
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Thromboembolie veineuse
	Indéterminée	Microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique), phénomène de Raynaud
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Indéterminée	Vomissements, nausées, anorexie, hoquet, diarrhée
	Rare	Stomatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Indéterminée	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation du taux de bilirubine sanguine
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Indéterminée	Embolie pulmonaire
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Indéterminée	Rash, alopecie
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Spasmes musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale ^c , trouble rénal tubulaire
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Peu fréquent	Anomalies de la spermatogenèse
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquence indéterminée	Pyrexie (très fréquent), asthénie, malaise, extravasation au point d'injection ^d

a: Les complications infectieuses ont conduit au décès chez certains patients.

b: Les symptômes comprennent les œdèmes faciaux, les bouffées vasomotrices, les sifflements respiratoires, les bronchospasmes, la tachycardie, et l'hypotension et seront inclus entre parenthèses dans le tableau des fréquences des événements indésirables.

c: Les augmentations de l'azote uréique sanguin, de la créatinine et de l'acide urique sérique, et/ou les diminutions de la clairance de la créatinine sont incluses dans la catégorie insuffisance rénale.

d: Toxicité locale des tissus mous comprenant une inflammation du tissu conjonctif sous-cutané (cellulite), une fibrose et une nécrose (fréquent), des douleurs (fréquent), œdèmes (fréquent) et érythèmes (fréquent) dus à l'extravasation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
-------------------------------------	---

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

LA PRUDENCE S'IMPOSE AFIN D'ÉVITER UN SURDOSAGE ACCIDENTEL.

Un surdosage aigu de cisplatine peut entraîner une majoration de ses effets toxiques attendus tels qu'une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, des toxicités neurosensorielles sévères (surdité), une toxicité oculaire (notamment le détachement de la rétine), une myélosuppression importante, des nausées, des vomissements et/ou une névrite impossibles à traiter. Il convient de surveiller quotidiennement la fonction rénale, la fonction cardiovasculaire et la numération-formule sanguine afin d'évaluer la toxicité potentielle pour ces systèmes. La magnésémie et la calcémie doivent être étroitement surveillées ainsi que les symptômes et signes d'irritabilité des muscles volontaires. Si un symptôme de type tétanie apparaît, une supplémentation en électrolytes doit être administrée. Les taux sériques d'enzymes hépatiques et d'acide urique doivent également être surveillés quotidiennement après un surdosage aigu.

Il n'existe pas d'antidote spécifique dans l'éventualité d'un surdosage de cisplatine. L'hémodialyse n'est efficace, même si elle n'est alors que partielle, que jusqu'à 3 heures après l'administration. La liaison du platine aux protéines plasmatiques étant importante et rapide, même si une hémodialyse est initiée 4 heures après le surdosage, elle a peu d'effet sur l'élimination du cisplatine.

Le traitement dans le cas d'un surdosage consiste en des mesures de soutien générales.

Si une fièvre apparaît pendant la myélosuppression prolongée, une antibiothérapie présomptive devra être mise en œuvre après l'obtention de cultures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents anticancéreux, composés du platine,
Code ATC : L01XA01

Le cisplatine est un agent anticancéreux contenant du platine. Il a des propriétés biochimiques semblables à celles des agents alkylants bifonctionnels. Ce médicament inhibe la synthèse de l'ADN en produisant des liens croisés intra-brins et inter-brins dans l'ADN. La synthèse des protéines et la synthèse de l'ARN sont inhibées dans une moindre mesure.

Bien que le mode d'action principal du cisplatine semble être l'inhibition de la synthèse de l'ADN, d'autres mécanismes peuvent aussi contribuer à son activité anticancéreuse, notamment l'augmentation de l'immunogénicité tumorale. Le cisplatine possède également des propriétés immunosuppressives, radiosensibilisantes et antimicrobiennes.

Le cisplatine ne semble pas agir de façon spécifique par rapport au cycle ou à la phase cellulaire. Hormis les cellules cancéreuses, les tissus cibles sont principalement ceux caractérisés par une prolifération cellulaire rapide tels que la moelle osseuse, la muqueuse gastro-intestinale et les gonades.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cisplatine est généralement administré par voie intraveineuse, et de préférence par perfusion I.V. sur 6 à 8 heures. Pendant les transfusions I.V. classiques, les taux plasmatiques de platine total augmentent progressivement et atteignent un maximum à la fin de la perfusion.

L'administration intrapéritonéale peut conduire à des gradients de concentration importants entre les taux intrapéritonéaux et plasmatiques de médicament.

Distribution

Le cisplatine est bien absorbé par les reins, le foie, la prostate et les intestins. Plus de 90 % des composés contenant du platine qui restent dans le sang sont liés (potentiellement de façon irréversible) aux protéines plasmatiques.

La pénétration dans le liquide céphalorachidien (LCR) est médiocre même si des quantités substantielles de cisplatine peuvent être détectées dans les tumeurs intracérébrales.

La clairance plasmatique totale du platine est rapide pendant les quatre premières heures après l'administration intraveineuse, mais elle est ensuite plus lente en raison de la liaison covalente aux protéines sériques. Les taux de platine non lié diminuent, avec une demi-vie de 20 minutes à 1 heure en fonction du débit de perfusion du médicament.

Après des cycles de traitement répétés, le platine semble s'accumuler dans les tissus corporels et a été détecté dans certains tissus jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

Biotransformation

Le devenir métabolique du cisplatine n'a pas été entièrement élucidé. La biotransformation se produit par conversion non-enzymatique rapide en métabolites inactifs, qui n'ont pas été identifiés de façon certaine.

Élimination

L'élimination du médicament intact et de divers produits de biotransformation à base de platine se fait dans l'urine. Environ 15 à 25 % du platine administré sont rapidement excrétés dans les 2 à 4 heures après l'administration du cisplatine. Cette excrétion rapide concerne essentiellement du cisplatine intact. Entre 20 et 80 % du médicament sont excrétés dans les 24 heures suivant l'administration, le reste est constitué par du médicament lié aux tissus ou aux protéines plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité à doses répétées, des lésions rénales, une suppression médullaire, des troubles gastro-intestinaux, une ototoxicité, une neurotoxicité et une immunosuppression ont été décrits à des taux d'exposition semblables aux taux d'exposition clinique.

Les données non cliniques indiquent que le cisplatine est mutagène, génotoxique et cancérigène. Des lymphomes thymiques, des adénocarcinomes mammaires, des fibro- et des liposarcomes et des adénomes pulmonaires ont été rapportés lors de l'administration de doses répétées à des souris pendant une durée allant jusqu'à 19 semaines. Une leucémie et un fibrosarcome rénal ont été rapportés lors d'études à doses répétées d'une durée de jusqu'à 3 semaines chez le rat.

Les études non cliniques réalisées chez la souris ont montré que le cisplatine provoque des lésions directes des ovocytes au niveau des follicules primordiaux, donnant lieu à une apoptose et à une déplétion ovarienne. Le cisplatine provoque des lésions testiculaires et réduit la quantité de spermatozoïdes chez la souris, essentiellement à travers les effets sur les spermatogonies différenciées. Ces résultats suggèrent des effets sur la fertilité des mâles et des femelles qui sont susceptibles d'être irréversibles et qui sont potentiellement pertinents sur le plan clinique.

Les études de toxicité pour le développement indiquent que le cisplatine est embryotoxique chez la souris et le rat, et qu'il est tératogène dans les deux espèces à des taux d'exposition semblables aux taux d'exposition clinique.

Des études menées chez des rongeurs ont montré que l'exposition pendant la gestation peut provoquer des tumeurs chez la progéniture à l'âge adulte.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2. Incompatibilités

Ne pas mettre en contact avec de l'aluminium. Le cisplatine réagit avec l'aluminium métallique pour former un précipité noir de platine. Tous les nécessaires à perfusion I.V., les aiguilles, les cathéters et les seringues contenant de l'aluminium doivent être évités. Le cisplatine se décompose en solution dans les milieux ayant une faible teneur en chlorure ; la concentration de chlorure doit être au moins équivalente à 0,45 % de chlorure de sodium.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Les antioxydants (tels que le métabisulfite de sodium), les bicarbonates (bicarbonate sodique), les sulfates, le fluorouracile et le paclitaxel peuvent inactiver le cisplatine dans les systèmes de perfusion.

Le cisplatine doit être utilisé exclusivement avec les diluants spécifiés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture

3 ans

Après dilution

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation après dilution avec des liquides de perfusion décrite dans la rubrique 6.6 indique qu'après dilution avec les liquides intraveineux recommandés, le Cisplatine Injection reste stable pendant 24 heures à température ambiante (comprise entre 20 et 25 °C). La solution diluée doit être protégée de la lumière. Ne pas conserver les solutions diluées au réfrigérateur ou au congélateur.

Sur le plan microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant emploi relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et la dilution doit avoir été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Solution non diluée :

Conserver le flacon dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière. Ne pas réfrigérer ni congeler.

L'exposition aux basses températures peut entraîner la formation d'un cristal ou d'un précipité ; si la solution a une apparence trouble (c.-à-d. présence d'un précipité ou d'un cristal) à l'intérieur du flacon, voir la rubrique 6.6.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour 10 ml

Flacon en verre ambré de type I de 10 ml avec un bouchon gris en caoutchouc chlorobutyle, avec un opercule de sertissage blanc transparent scellé par une capsule « flip-off » en aluminium/ un opercule de sertissage transparent de 20 mm scellé par une capsule « flip-off ».

Pour 25 ml

Flacon en verre ambré de type I de 30 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, avec un opercule de sertissage blanc transparent scellé par une capsule « flip-off » en aluminium/ un opercule de sertissage transparent de 20 mm scellé par une capsule « flip-off »

Pour 50 ml

Flacon en verre ambré de type I de 50 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, avec un opercule de sertissage blanc transparent scellé par une capsule « flip-off » en aluminium/ un opercule de sertissage transparent de 20 mm scellé par une capsule « flip-off »

Pour 100 ml

Flacon en verre ambré de type I de 100 ml avec un bouchon en caoutchouc S127 – 4432/50 de 20 mm, avec un opercule de sertissage blanc transparent de 20 mm scellé par une capsule « flip-off » en aluminium/ un opercule de sertissage transparent de 20 mm scellé par une capsule « flip-off ».

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'utilisation, manipulation et élimination

Préparation et manipulation du produit

Comme avec tous les produits anticancéreux, il convient de prendre des précautions particulières lors de la manipulation du cisplatine. Doit être dilué avant emploi. La dilution doit être effectuée dans des conditions aseptiques par du personnel ayant reçu une formation appropriée et dans un local prévu à cet effet. Cette manipulation exige le port de gants de protection. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. En cas de contact avec la peau, la zone affectée doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon. Après un contact avec la peau, des sensations de picotement, de brûlure et une rougeur ont été observées. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau. Après inhalation, une dyspnée, une douleur thoracique, une irritation de la gorge et des nausées ont été rapportées.

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les médicaments cytostatiques.

Les déchets corporels et vomissements doivent être éliminés avec précautions.

Si la solution est trouble ou si l'on remarque la présence d'un dépôt insoluble, le flacon doit être jeté.

Un flacon endommagé doit être considéré et traité avec les mêmes précautions que des déchets contaminés. Les déchets contaminés doivent être conservés dans des conteneurs à déchets spécifiquement marqués à cet effet. Voir la rubrique « Élimination ».

Préparation de l'administration intraveineuse

Prélever la quantité de solution nécessaire dans le flacon et la diluer avec au moins 1 litre de l'une des solutions suivantes :

- Chlorure de sodium 0,9 %
- Mélange de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5 % (1:1), (concentrations finales résultantes : chlorure de sodium 0,45 %, glucose 2,5 %)
- Chlorure de sodium 0,9 % et 1,875 % de mannitol, pour injection
- Chlorure de sodium 0,45 %, glucose 2,5 % et 1,875 % de mannitol pour injection

Examiner toujours l'injection avant emploi. Si la solution n'est pas transparente ou en cas de formation d'un précipité insoluble, la solution ne doit pas être utilisée. Seule une solution transparente, ne contenant aucune particule, doit être administrée.

Si la présence d'un précipité ou d'un cristal est constatée à l'intérieur du flacon, conserver ce flacon à température ambiante (20 – 25° C) jusqu'à ce que la solution soit transparente. Protéger le flacon non ouvert de la lumière. Le produit doit être éliminé si la solution ne devient pas limpide après avoir été vigoureusement agitée.

NE PAS mettre en contact avec du matériel d'injection qui contient de l'aluminium.

NE PAS administrer non dilué.

Pour la stabilité microbiologique, chimique et physique des solutions non diluées, voir la rubrique 6.3.

Élimination

Tous les équipements qui ont été utilisés pour la préparation et l'administration, ou qui ont été en contact avec le cisplatine de quelque manière que ce soit, doivent être éliminés conformément aux recommandations en vigueur pour l'élimination des produits cytotoxiques. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

10 ml : BE375934
25 ml : BE375943
50 ml : BE375952
100 ml : BE415667

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03/06/2010
Date du dernier renouvellement : 05/02/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2023