

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cisplatine Teva 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de cisplatine (1\_mg/ml).

Chaque flacon de 10 ml contient 10 mg de cisplatine.

Chaque flacon de 50 ml contient 50 mg de cisplatine.

Chaque flacon de 100 ml contient 100 mg de cisplatine.

#### Excipient à effet notoire :

Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 3,54 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire, jaune pâle et sans particules visibles.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Cisplatine Teva est destiné au traitement de :

- Cancer testiculaire avancé ou métastatique
- Cancer ovarien avancé ou métastatique
- Carcinome vésical avancé ou métastatique
- Carcinome à cellules squameuses avancé ou métastatique de la tête et du cou
- Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastatique
- Carcinome pulmonaire à petites cellules avancé ou métastatique.

Cisplatine Teva est indiqué en association avec une radiothérapie dans le traitement du carcinome cervical.

On peut utiliser Cisplatine Teva en monothérapie ou en thérapie combinée.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Il faut diluer Cisplatine Teva 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion avant l'administration. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

*Adultes et enfants*

La posologie de cisplatine dépend de la maladie primaire, de la réaction prévue et de l'utilisation du cisplatine en monothérapie ou comme composant d'une chimiothérapie combinée. Les recommandations de posologie s'appliquent tant aux adultes qu'aux enfants.

En monothérapie, on recommande les deux régimes thérapeutiques suivants :

- Une dose unique de 50 à 120 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, toutes les 3 à 4 semaines;
- 15 à 20 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours, toutes les 3 à 4 semaines.

Si l'on utilise le cisplatine en chimiothérapie combinée, il faut réduire la dose de cisplatine. Dans ce cas, la dose habituelle est de 20 mg/m<sup>2</sup> ou plus, une fois toutes les 3 à 4 semaines.

Pour le traitement du cancer cervical, on utilise le cisplatine en association avec une radiothérapie. Dans ce cas, la dose habituelle est de 40 mg/m<sup>2</sup> par semaine, pendant 6 semaines.

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

#### *Populations particulières*

Chez les patients ayant une dysfonction rénale ou une dépression de la moelle osseuse, il faut réduire la dose de manière adéquate.

#### *Hydratation*

Il faut maintenir une hydratation correcte pendant les 2 à 12 heures précédant l'administration et jusqu'à minimum 6 heures après l'administration du cisplatine. Cette hydratation s'avère nécessaire pour induire une diurèse suffisante pendant et après le traitement par cisplatine. On l'obtient en administrant une perfusion intraveineuse de l'une des solutions suivantes:

- Solution de chlorure de sodium 0,9 %;
- Mélange d'une solution de chlorure de sodium 0,9 % et d'une solution de glucose 5 % (1:1).

Hydratation avant le traitement par cisplatine:

- Perfusion intraveineuse de 100 à 200 ml/heure, pendant une période de 6 à 12 heures, avec une quantité totale de minimum 1 L.

Hydratation après la fin de l'administration du cisplatine:

- Perfusion intraveineuse de 2 litres supplémentaires, à une vitesse de 100 à 200 ml par heure, pendant une période de 6 à 12 heures.

Une diurèse forcée peut s'avérer nécessaire si le débit urinaire devait être inférieur à 100 - 200 ml/heure après l'hydratation. On peut réaliser une diurèse forcée en administrant par voie intraveineuse 37,5 g de mannitol sous forme d'une solution 10 % (375 ml d'une solution de mannitol 10 %), ou en administrant un diurétique si la fonction rénale est normale. L'administration de mannitol ou d'un diurétique s'avère également nécessaire lorsque la dose administrée de cisplatine est supérieure à 60 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Il est nécessaire que le patient boive de grandes quantités de liquide pendant les 24 heures suivant la perfusion de cisplatine, afin d'assurer un débit urinaire adéquat.

#### Mode d'administration

La solution pour perfusion de cisplatine préparée selon les instructions (voir rubrique 6.6.) doit s'administrer par voie intraveineuse, sur une période de 6 à 8 heures.

Pour l'administration, il faut éviter tout équipement contenant de l'aluminium pouvant entrer en contact avec le cisplatine (sets de perfusion intraveineuse, aiguilles, cathéters, seringues) (voir rubrique 6.2.).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres substances contenant du platine.

Cisplatine Teva est contre-indiqué chez les patients ayant une myélosuppression ou une neuropathie induite par le cisplatine, chez les patients déshydratés (une bonne hydratation est nécessaire avant et après le traitement, afin de prévenir une dysfonction rénale sévère), ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ou une perte d'audition, à cause du fait que le cisplatine est néphrotoxique et neurotoxique (parfois ototoxique). Ces toxicités sont cumulatives si ces affections sont déjà présentes.

Les patientes utilisant du cisplatine ne doivent pas allaiter.

L'administration concomitante avec le vaccin de la fièvre jaune est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

L'administration prophylactique concomitante de phénytoïne est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le cisplatine réagit avec l'aluminium métallique pour former un précipité noir de platine. Éviter tout matériel contenant de l'aluminium : sets de perfusion IV, aiguilles, cathéters et seringues.

Le cisplatine doit s'administrer sous la surveillance étroite d'un médecin qualifié spécialisé dans l'utilisation de médicaments de chimiothérapie.

Une surveillance adéquate et une prise en charge du traitement et des effets indésirables ne sont possibles qu'en cas de diagnostic adéquat et de conditions correctes de traitement.

Avant, pendant et après l'administration de cisplatine, déterminer les paramètres suivants :

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

Répéter ces examens chaque semaine pendant toute la durée du traitement par cisplatine.

Différer l'administration répétée de cisplatine tant que les valeurs normales des paramètres suivants ne sont pas obtenues :

- taux sériques de créatinine  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ , équivalant à 1,5 mg/dl
- taux d'urée < 25 mg/dl
- numération des globules blancs > 4000/ $\mu\text{l}$ , équivalant à > 4,0 x 10<sup>9</sup>/l
- numération des plaquettes sanguines > 100.000/ $\mu\text{l}$ , équivalant à > 100 x 10<sup>9</sup>/l
- audiogramme : résultats dans les limites de la normale.

#### *Néphrotoxicité*

Le cisplatine peut provoquer une néphrotoxicité cumulative sévère. Un débit urinaire de minimum 100 ml/heure permet de minimiser le risque de néphrotoxicité du cisplatine. Ce débit peut être obtenu en hydratant le patient avant le traitement avec 2 litres d'une solution intraveineuse adéquate et en fournissant une hydratation comparable après le traitement par cisplatine (à une dose recommandée de 2500 ml/m<sup>2</sup>/24 heures). Si une hydratation énergique ne suffit pas à maintenir un débit urinaire adéquat, un diurétique osmotique peut être administré (par exemple, mannitol).

Une diurèse forcée obtenue par hydratation ou par hydratation et administration d'un diurétique adéquat avant et après le traitement par cisplatine diminue le risque de néphrotoxicité. Une hyperuricémie et une hyperalbuminémie peuvent prédisposer au développement d'une néphrotoxicité induite par le cisplatine.

### *Neuropathie*

Des cas sévères de neuropathie ont été signalés.

Ces cas de neuropathie peuvent être irréversibles et se présenter sous la forme de paresthésies, d'une absence de réflexes, d'une perte proprioceptive et d'une sensation de vibrations. Une perte de la fonction motrice a également été rapportée. Un examen neurologique doit être régulièrement réalisé. Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant une neuropathie périphérique non induite par le cisplatine.

### *Ototoxicité*

Une ototoxicité est survenue chez 31 % des patients traités par une dose unique de 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et se présente sous la forme d'acouphènes et/ou d'une perte d'audition des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz). Une diminution de l'audition au niveau conversationnel survient parfois. L'effet ototoxique est plus probable chez les enfants traités par cisplatine. La perte d'audition peut être unilatérale ou bilatérale et semble plus fréquente et plus sévère en cas d'administration répétée. Une surdité a néanmoins été rapportée rarement après l'administration de la dose initiale de cisplatine. L'ototoxicité peut augmenter en cas d'irradiation préalable simultanée au niveau du crâne et elle peut être associée à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales de cisplatine. Il n'est pas clairement établi que l'ototoxicité induite par le cisplatine soit réversible. Réaliser une surveillance attentive par audiométrie avant de débiter le traitement et avant chaque administration des doses suivantes de cisplatine. Une ototoxicité vestibulaire a également été rapportée (voir rubrique 4.8). Réaliser des audiogrammes avant de débiter le traitement par cisplatine et avant de débiter un nouveau cycle de traitement.

### *Hypersensibilité*

Comme c'est le cas avec d'autres produits à base de platine, des réactions allergiques peuvent survenir dans la plupart des cas pendant la perfusion, ce qui impose l'arrêt de la perfusion et l'instauration d'un traitement symptomatique. Des réactions croisées, dont certaines ont été fatales, sont survenues avec tous les médicaments à base de platine (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions de type anaphylactique sont survenues avec le cisplatine. Ces réactions peuvent être contrôlées par l'administration d'antihistaminiques, d'adrénaline et/ou de glucocorticoïdes.

### *Fonction hépatique et formules hématologiques*

Surveiller régulièrement les formules hématologiques et la fonction hépatique pendant le traitement par le cisplatine.

### *Potentiel carcinogène*

Dans de rares cas, chez l'être humain, une leucémie aiguë apparaît suite à l'utilisation du cisplatine, généralement en cas d'association avec d'autres médicaments inducteurs de leucémie.

Cisplatine est un mutagène bactérien qui induit des aberrations chromosomiques dans des cultures cellulaires animales. Une carcinogénicité est possible mais n'a pas été démontrée. Cisplatine est tératogène et toxique pour l'embryon chez la souris.

### *Réactions au site d'administration*

Des réactions au site d'administration surviennent pendant l'administration de cisplatine. Vu le risque d'extravasation, il est recommandé de bien contrôler l'endroit d'administration en vue de détecter une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament. Actuellement, on ne connaît encore aucun traitement spécifique pour les réactions d'extravasation.

Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des infections aiguës bactériennes ou virales.

### **Mise en garde**

Ce médicament cytostatique présente une toxicité plus marquée que celle normalement observée en cas de chimiothérapie antinéoplasique.

Il est démontré que le cisplatine exerce des effets ototoxiques, néphrotoxiques et neurotoxiques cumulatifs. La toxicité induite par le cisplatine peut se renforcer en cas d'utilisation combinée avec d'autres médicaments également toxiques pour les organes ou systèmes mentionnés.

Une toxicité rénale, également cumulative, est sévère et nécessite la prise de certaines mesures de précaution pendant l'administration (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Des nausées, des vomissements et une diarrhée sont des effets indésirables survenant fréquemment après l'administration de cisplatine (voir rubrique 4.8). Ces symptômes disparaissent après 24 heures chez la plupart des patients. Des nausées moins sévères et une anorexie peuvent persister pendant les 7 jours suivant le traitement.

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

L'administration prophylactique d'antiémétiques peut s'avérer efficace dans le soulagement ou la prévention des nausées et des vomissements.

La perte hydrique induite par les vomissements et la diarrhée doit être compensée.

Une surveillance adéquate est nécessaire au niveau de l'ototoxicité, de la myélosuppression et des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8).

Le cisplatine est mutagène. Il peut également induire une infertilité. Il est démontré que d'autres médicaments antinéoplasiques sont carcinogènes. Envisager cette possibilité en cas d'utilisation de cisplatine à long terme.

### Préparation de la solution intraveineuse

### **Mise en garde**

Comme c'est le cas avec tous les autres produits potentiellement toxiques, la prise de mesures de précaution est essentielle au cours de l'utilisation de la solution de cisplatine. Des lésions cutanées peuvent survenir en cas d'exposition accidentelle au produit. Il est conseillé d'utiliser des gants. En cas d'exposition de la peau ou des muqueuses à la solution de cisplatine, il est nécessaire de bien laver à l'eau et au savon la peau et les muqueuses.

Il est recommandé de travailler selon le respect des procédures disponibles pour la manipulation et l'élimination des médicaments cytotoxiques.

Avant d'administrer la solution au patient, il faut vérifier que la solution est limpide et sans particules.

### Excipient

#### *Sodium*

Ce médicament contient 35,4 mg de sodium par flacon de 10 ml, 177 mg de sodium par flacon de 50 ml et 354 mg de sodium par flacon de 100 ml, ce qui équivaut à 1,77 % / 8,85 % / 17,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

### *Médicaments néphrotoxiques*

L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (p. ex. céphalosporines, aminoglycosides, amphotéricine B ou produits de contraste) ou de médicaments ototoxiques (p. ex. aminoglycosides) renforcera l'effet toxique du cisplatine sur les reins. Pendant et après le traitement par cisplatine, la prudence est de rigueur avec les substances s'éliminant principalement par voie rénale, p. ex. les cytostatiques tels que la bléomycine et le méthotrexate, vu la possibilité d'une diminution de l'élimination rénale.

La toxicité rénale de l'ifosfamide peut augmenter en cas d'utilisation de cisplatine ou chez les patients ayant récemment reçu du cisplatine.

Une diminution des taux sanguins de lithium survenait dans quelques cas après le traitement par cisplatine en association avec la bléomycine et l'étoposide. Il est donc recommandé de surveiller les taux sanguins de lithium.

Une néphrotoxicité induite par le cisplatine peut s'aggraver en cas d'utilisation concomitante de médicaments antihypertenseurs contenant du furosémide, de l'hydralazine, du diazoxide et du propranolol.

Il peut d'avérer nécessaire d'adapter la dose en cas d'utilisation simultanée d'allopurinol, de colchicine, de probénécid ou de sulfapyrazone avec le cisplatine, car le cisplatine provoque une augmentation des concentrations sériques d'acide urique.

Sauf chez les patients recevant une dose de cisplatine supérieure à 60 mg/m<sup>2</sup> et présentant une sécrétion urinaire inférieure à 1000 ml par 24 heures, ne pas réaliser de diurèse forcée avec des diurétiques de l'anse en raison de la possibilité d'atteinte des voies rénales.

L'utilisation concomitante d'ifosfamide induit une augmentation de l'excrétion de protéines.

### *Médicaments ototoxiques*

L'administration concomitante de médicaments ototoxiques (tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse) peut renforcer l'effet toxique du cisplatine sur la fonction auditive. Sauf chez les patients recevant une dose supérieure à 60 mg/m<sup>2</sup> et présentant une excrétion urinaire inférieure à 1000 ml par 24 heures, ne pas réaliser de diurèse forcée avec des diurétiques de l'anse, car une éventuelle atteinte des voies rénales et une ototoxicité peuvent survenir.

L'ifosfamide peut aggraver la perte auditive induite par le cisplatine.

### *Vaccins vivants atténués*

Le vaccin contre la fièvre jaune est strictement contre-indiqué vu le risque d'affections vaccinales systémiques fatales (voir rubrique 4.3). En tenant compte du risque de maladies généralisées, il est conseillé d'utiliser un vaccin inactif si c'est possible.

L'utilisation de vaccins vivants est déconseillée pendant les trois mois suivant la fin du traitement par cisplatine.

### *Anticoagulants oraux*

En cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants, il est conseillé de contrôler régulièrement l'INR.

### *Antihistaminiques, phénothiazines et autres médicaments*

L'utilisation concomitante d'antihistaminiques, de buclizine, de cyclizine, de loxapone, de méclozine, de phénothiazines, de thioxanthènes ou de triméthobenzamide peut masquer les symptômes d'ototoxicité (tels que les étourdissements et les acouphènes).

#### *Médicaments antiépileptiques*

Les concentrations sériques des médicaments antiépileptiques peuvent rester sous le niveau thérapeutique pendant le traitement par cisplatine.

Le cisplatine peut diminuer l'absorption de phénytoïne, ce qui donne lieu à une diminution du contrôle de l'épilepsie lorsqu'on administre de la phénytoïne. L'instauration d'un nouveau traitement antiépileptique par la phénytoïne est strictement contre-indiquée pendant le traitement par cisplatine (voir rubrique 4.3).

#### *Association pyridoxine + altrétamine*

Au cours d'une étude randomisée concernant le traitement du cancer avancé de l'ovaire, un effet défavorable a été observé sur le temps de réponse lorsqu'on utilisait la pyridoxine en association avec l'altrétamine (hexaméthylmélamine) et le cisplatine.

#### *Paclitaxel*

Le traitement par cisplatine avant l'administration d'une perfusion de paclitaxel peut diminuer de 33 % la clairance du paclitaxel et donc en aggraver la neurotoxicité.

#### *Autres*

L'utilisation concomitante de myélosuppresseurs ou d'une radiothérapie peut renforcer l'effet myélosuppresseur du cisplatine.

L'administration combinée de cisplatine avec la bléomycine et la vinblastine peut donner lieu à la survenue d'un phénomène de Raynaud.

Lors d'une étude réalisée chez des patients cancéreux ayant des tumeurs métastatiques ou avancées, l'association du docétaxel et du cisplatine induisait des effets neurotoxiques plus graves (liés à la dose et sensoriels) que l'un ou l'autre des médicaments, pris seul à des doses similaires.

Les agents chélateurs, tels que la pénicillamine, peuvent réduire l'efficacité du cisplatine.

En cas d'utilisation concomitante de cisplatine et de ciclosporine, il faut tenir compte de l'immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel génotoxique du cisplatine (voir section 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par le cisplatine et pendant les 7 mois suivant la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfants pendant qu'ils reçoivent du cisplatine et pendant les 4 mois qui suivent la fin du traitement.

### Grossesse

Les données sont insuffisantes concernant l'utilisation de cisplatine chez la femme enceinte.

Cependant, sur base de ses propriétés pharmacologiques, il est à craindre que le cisplatine puisse induire des anomalies héréditaires sévères. Les études animales ont démontré une toxicité sur la reproduction et une carcinogénicité transplacentaire (voir rubrique 5.3).

Le cisplatine peut être toxique pour le fœtus en cas d'utilisation chez les femmes enceintes. Le cisplatine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Il est recommandé de solliciter un conseil génétique si le/la patient(e) souhaite concevoir un enfant après la fin du traitement par cisplatine.

Une consultation avant la conception est recommandée chez les patient(e)s souhaitant concevoir un enfant après le traitement par cisplatine.

#### Allaitement

Le cisplatine est excrété dans le lait maternel. Les patientes recevant un traitement par cisplatine ne doivent pas allaiter (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Étant donné que le traitement par cisplatine peut causer une infertilité irréversible, il est recommandé aux hommes souhaitant concevoir un enfant de solliciter un avis concernant la cryoconservation de sperme avant le début du traitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut diminuer plus ou moins en raison du profil d'effets indésirables (tels qu'une néphrotoxicité, des effets indésirables au niveau du système nerveux central et des organes des sens).

Les patients souffrant de ces effets indésirables (par exemple, somnolence ou nausées) ne peuvent conduire aucun véhicule ni utiliser aucune machine.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables dépendent de la dose utilisée et peuvent avoir des effets cumulatifs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec le cisplatine étaient des effets hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie et anémie), gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), auditifs (altération de l'audition), rénaux (insuffisance rénale, néphrotoxicité, hyperuricémie) et une fièvre.

On a rapporté des effets toxiques graves sur les reins, la moelle osseuse et les oreilles chez jusqu'à environ un tiers des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine; les effets sont généralement liés à la dose et cumulatifs. L'ototoxicité peut s'avérer plus grave chez les enfants.

#### Liste des effets indésirables

On définit les fréquences en utilisant 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  $< 1/1.000$ ); très rare ( $\leq 1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Infections et infestations

*Fréquent:* Infections<sup>a</sup>, septicémie.

#### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

*Rare:* Leucémie aiguë, Le cisplatine augmente le risque de leucémie secondaire. Ce risque dépend de la dose et n'est pas lié à l'âge ni au sexe. Une carcinogénicité est théoriquement possible (sur base du mécanisme d'action du cisplatine).

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

*Très fréquent:* On observe une leucopénie dépendante de la dose, cumulative et généralement réversible, une thrombocytopénie et une anémie chez 25 à 30 % des patients traités par cisplatine. Insuffisance médullaire.

*Fréquent:* Une diminution considérable du nombre de globules blancs survient souvent environ 14 jours après l'utilisation (nombre inférieur à  $1,5 \times 10^9 / l$  chez 5 % des patients). On observe une diminution des plaquettes sanguines après environ 21 jours (moins de 10 % des patients présentaient un total inférieur à  $50 \times 10^9 / l$ ) (la période de récupération est d'environ 39 jours). Une anémie (diminutions supérieures à 2 g d'hémoglobine) survient à environ la même fréquence, mais son apparition est généralement plus tardive que la leucopénie et la thrombocytopénie.

*Rare:* On a rapporté une anémie hémolytique Coombs positive, réversible si l'utilisation de cisplatine était arrêtée. Des données ont été publiées dans la littérature concernant l'hémolyse éventuellement induite par le cisplatine. Une insuffisance grave de la moelle osseuse (incluant une agranulocytose et/ou une anémie aplasique) peut survenir suite à l'administration de doses élevées de cisplatine.

#### Affections du système immunitaire

*Peu fréquent:* Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, notamment une éruption cutanée, une urticaire, un érythème ou un prurit.

*Rare :* On a rapporté des réactions anaphylactiques avec une hypotension, une tachycardie, une dyspnée, un bronchospasme, un œdème du visage (PT-œdème du visage) et une fièvre. Un traitement par antihistaminiques, épinéphrine (adrénaline) et stéroïdes peut s'avérer nécessaire. On a documenté une immunosuppression.

#### Affections endocriniennes

*Très rare:* Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

*Très fréquent:* Hyponatrémie, anorexie.

*Peu fréquent:* Hypomagnésémie.

*Rare:* Hypocalcémie, hypophosphatémie et hypokaliémie s'accompagnant de spasmes musculaires et/ou d'anomalies de l'électrocardiogramme, pourraient survenir suite à l'atteinte rénale induite par le cisplatine, réduisant donc la résorption tubulaire des cations.

Hypercholestérolémie.

*Fréquence indéterminée:* Déshydratation, hyperuricémie, spasmes musculaires.

#### Affections du système nerveux

*Fréquent:* La neurotoxicité induite par le cisplatine se caractérise par une neuropathie périphérique (typiquement bilatérale et sensitive), et rarement par une perte du goût ou de la fonction tactile, ou par une névrite optique rétrobulbaire

s'accompagnant d'une réduction de l'acuité visuelle et d'une dysfonction cérébrale (confusion, dysarthrie, cas individuels de cécité corticale, perte de mémoire, paralysie). On a rapporté un signe de Lhermitte, une neuropathie autonome et une myélopathie de moelle épinière.

*Rare:* Troubles cérébraux (incluant des complications cérébrovasculaires aiguës, une artérite cérébrale, une sténose de l'artère carotide et une encéphalopathie), convulsions, leuco-encéphalopathie, syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible.

*Très rare:* Crises.

*Fréquence indéterminée:* Accident vasculaire cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, accident vasculaire cérébral ischémique, agueusie.

Il faut arrêter immédiatement l'utilisation de cisplatine si l'un des symptômes cérébraux mentionnés ci-dessus survient. La neurotoxicité induite par le cisplatine peut être réversible. Néanmoins, le processus est irréversible chez 30 à 50 % des patients, même après l'arrêt du traitement. La neurotoxicité peut survenir après l'administration de la première dose de cisplatine, ou suite à une thérapie de long terme. Une neurotoxicité grave peut survenir chez les patients ayant reçu de fortes concentrations de cisplatine ou un traitement prolongé.

#### Affections oculaires

*Rare:* Cécité pendant un traitement combiné par cisplatine. Suite à l'application de fortes doses de cisplatine, on a rapporté une altération de la vision des couleurs et des mouvements oculaires.

*Très rare:* On a rapporté un œdème papillaire, une névrite optique et une cécité corticale suite à un traitement par cisplatine. Après une chimiothérapie combinée suivie d'un traitement par cisplatine, on a rapporté un seul cas de névrite optique rétrobulbaire unilatérale s'accompagnant d'une réduction de l'acuité visuelle.

*Fréquence indéterminée:* Vision trouble, cécité aux couleurs, pigmentation de la rétine.

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

*Très fréquent:* On a documenté une insuffisance auditive chez environ 31 % des patients traités par une dose de 50 mg de cisplatine/m<sup>2</sup>. Le déficit est cumulatif, peut s'avérer irréversible et se limite parfois à une seule oreille. L'ototoxicité se manifeste elle-même par des acouphènes et/ou une insuffisance auditive au niveau des fréquences plus élevées (4000 à 8000 Hz). On a constaté une insuffisance auditive aux fréquences comprises entre 250 et 2000 Hz (gamme de l'audition normale) chez 10 à 15 % des patients.

*Fréquent:* Une surdité et une toxicité vestibulaire associée à des vertiges peuvent survenir. Une irradiation préalable ou simultanée de la région crânienne augmente le risque de perte auditive.

*Rare:* Les patients peuvent perdre l'aptitude à conduire une conversation normale. L'insuffisance auditive induite par le cisplatine peut s'avérer grave chez les enfants et les patients âgés (voir rubrique 4.4.).

#### Affections cardiaques

*Fréquent:* On a observé des arythmies incluant une bradycardie, une tachycardie et d'autres anomalies de l'électrocardiogramme, par ex. des anomalies du segment ST, ainsi que des signes d'ischémie myocardique, particulièrement en cas d'association avec d'autres agents cytotoxiques.

*Rare:* Une hypertension et un infarctus du myocarde peuvent survenir, même plusieurs années après la chimiothérapie. Maladie grave des artères coronaires.

*Très rare:* On a rapporté un arrêt cardiaque suite à un traitement combiné par cisplatine avec d'autres agents cytotoxiques.

*Fréquence indéterminée :* Affection cardiaque.

#### Affections vasculaires

*Fréquent:* Thrombo-embolie veineuse.

*Très rare:* Des troubles vasculaires (ischémie cérébrale ou myocardique, insuffisance de la circulation périphérique associée au syndrome de Raynaud) ont été associés à la chimiothérapie par cisplatine.

*Fréquence indéterminée:* Micro-angiopathie thrombotique (syndrome d'hémolyse/urémie).

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Fréquent:* Dyspnée, pneumonie et insuffisance respiratoire.

*Peu fréquent :* Hoquet.

*Fréquence indéterminée:* Embolie pulmonaire.

#### Affections gastro-intestinales

*Très fréquent:* Dans les 1 à 4 heures suivant l'utilisation de cisplatine, des nausées, des vomissements et une diarrhée surviennent (voir rubrique 4.4.)

*Peu fréquent:* Dépôt métallique sur les gencives.

*Rare:* Stomatite.

#### Affections hépatobiliaires

*Fréquent:* Les anomalies de la fonction hépatique, avec augmentation des taux des transaminases et des taux sanguins de bilirubine, sont réversibles.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Fréquent:* Après l'administration intraveineuse, un érythème et un ulcère cutané peuvent survenir dans la zone d'injection.

*Peu fréquent:* Alopécie.

*Fréquence indéterminée:* Éruption cutanée.

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

*Fréquence indéterminée:* Spasmes musculaires.

#### Affections du rein et des voies urinaires

*Très fréquent:* Insuffisance rénale<sup>b</sup> suite à l'administration de doses uniques ou multiples de cisplatine. On peut observer une dysfonction rénale légère et réversible suite à l'administration d'une dose unique intermédiaire de cisplatine (20 mg/m<sup>2</sup> à < 50 mg/m<sup>2</sup>). L'utilisation d'une dose unique élevée (50 à 120 mg/m<sup>2</sup>) ou l'utilisation quotidienne répétée de cisplatine peut induire une insuffisance rénale s'accompagnant d'une nécrose rénale tubulaire se présentant sous forme d'une urémie ou d'une anurie. L'insuffisance rénale peut s'avérer irréversible.

La néphrotoxicité est cumulative et peut survenir 2 à 3 jours, ou deux semaines après l'administration de la première dose de cisplatine. Les concentrations sériques de créatinine et d'urée peuvent augmenter. On a observé une néphrotoxicité chez 28 à 36 % des patients insuffisamment

hydratés et ayant reçu une dose unique de 50 mg de cisplatine/m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.4.).

L'hyperuricémie survient de manière asymptomatique ou sous forme d'une goutte. On a rapporté une hyperuricémie chez 25 à 30 % des patients, en association avec une néphrotoxicité. L'hyperuricémie et l'hyperalbuminémie peuvent prédisposer à une néphrotoxicité induite par le cisplatine.

*Fréquence indéterminée:* Insuffisance rénale aiguë.

#### Affections des organes de reproduction et du sein

*Peu fréquent:* Anomalies de la spermatogenèse, troubles de l'ovulation et gynécomastie douloureuse.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Très fréquent:* Fièvre.

*Fréquent:* Phlébite au point d'administration, extravasation à l'endroit d'administration<sup>c</sup>.

*Peu fréquent :* Asthénie, malaise.

#### Investigations

*Rare:* Augmentation de l'amylase sanguine, diminution de l'albumine sanguine.

*Très rare:* Asthénie, malaise.

<sup>a</sup> Des complications infectieuses ont mené au décès chez certains patients.

<sup>b</sup> Une élévation des taux d'azote uréique du sang et des taux de créatinine, des taux sériques d'acide urique et/ou une diminution de la clairance de la créatinine sont présents en cas d'insuffisance/de défaillance rénale.

<sup>c</sup> Toxicité locale des tissus mous, incluant une cellulite tissulaire, fibrose et nécrose (fréquent), douleur (fréquent), œdème (fréquent) et érythème (fréquent) secondaires à une 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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) - e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Surdosage

**La prudence est de rigueur afin de prévenir un surdosage involontaire.**

#### *Symptômes*

Un surdosage aigu peut provoquer une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, une surdité, une toxicité oculaire (incluant un décollement de la rétine), une myélosuppression significative, des nausées et vomissements intractables et/ou une névrite.

En cas de surdosage (> 200 mg/m<sup>2</sup>), un effet direct sur le centre respiratoire peut survenir, ce qui peut s'accompagner de troubles respiratoires potentiellement fatals et d'une perturbation de l'équilibre acido-basique secondaire au passage de la barrière hémato-encéphalique.

Un surdosage peut être fatal.

### *Traitement*

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de cisplatine. De plus, si l'hémodialyse est débutée dans les 4 heures suivant le surdosage, elle a un faible effet sur l'élimination de cisplatine du corps, car le cisplatine se lie fortement et rapidement aux protéines.

Une hydratation efficace et une diurèse osmotique peuvent favoriser une diminution de la toxicité, si elles sont appliquées immédiatement après le surdosage.

Le traitement d'un surdosage consiste surtout en la prise des mesures générales de soutien.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Autres agents antinéoplasiques, composés du platine.

Code ATC : L01XA01

Le cisplatine est un composé inorganique contenant un métal lourd [cis-diamminedichloroplatine(II)]. Il inhibe la synthèse de l'ADN en formant des liaisons croisées avec l'ADN. Les synthèses des protéines et de l'ARN sont également inhibées, dans une moindre mesure.

Même si le mécanisme d'action le plus important semble consister en une inhibition de la synthèse d'ADN, d'autres mécanismes peuvent également contribuer à l'activité antinéoplasique du cisplatine, dont l'augmentation de l'immunogénicité tumorale. Les propriétés oncolytiques du cisplatine sont comparables à celles des agents alkylants. Le cisplatine présente également des propriétés immunosuppressives, radiosensibilisantes et antibactériennes. Le cisplatine ne semble pas agir de manière spécifique sur une étape du cycle cellulaire. L'action cytotoxique du cisplatine est induite par la liaison à toutes les bases de l'ADN, avec une préférence pour la position N-7 de la guanine et de l'adénosine.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'administration intraveineuse, le cisplatine se distribue rapidement dans tous les tissus; le cisplatine pénètre difficilement dans le système nerveux central. Les concentrations les plus élevées sont atteintes dans le foie, les reins, la vessie, le tissu musculaire, la peau, les testicules, la prostate, le pancréas et la rate.

Après l'administration intraveineuse, l'élimination de la fraction filtrable et non liée aux protéines du cisplatine s'effectue de manière biphasique, avec une demi-vie initiale et terminale de respectivement 10 à 20 minutes et 32 à 53 minutes. L'élimination de la quantité totale de platine s'effectue de manière triphasique, avec des demi-vies de respectivement 14 minutes, 274 minutes et 5,3 jours.

Le taux de liaison du cisplatine aux protéines plasmatiques est de 90 %.

L'excrétion s'effectue principalement par voie urinaire: 27 à 43 % de la dose administrée se retrouvent dans l'urine au cours des cinq premiers jours suivant le traitement. Le platine s'élimine également par voie biliaire.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### *Toxicité chronique*

Dans les modèles de toxicité chronique, on a observé des éléments indiquant une atteinte rénale, une dépression de la moelle osseuse, des troubles gastro-intestinaux et une ototoxicité.

#### *Mutagénicité et carcinogénicité*

Le cisplatine s'est avéré mutagène lors de nombreux tests réalisés in vitro et in vivo (systèmes de tests sur bactéries, anomalies chromosomiques lors de tests sur cellules animales et sur cultures tissulaires). Lors d'études réalisées à long terme, on a constaté que le cisplatine est carcinogène chez la souris et le rat.

#### *Toxicité sur les fonctions de reproduction*

Chez la souris, on a observé une suppression gonadique donnant lieu à une aménorrhée ou à une azoospermie. Cette suppression peut s'avérer irréversible et induire une infertilité. Chez les rats femelles, le cisplatine induisait des anomalies morphologiques des ovaires, causant une infertilité partielle et réversible.

Des études réalisées chez le rat ont révélé que l'exposition pendant la grossesse peut induire des tumeurs chez les descendants adultes.

Le cisplatine est toxique pour l'embryon chez la souris et le rat, et dans les deux espèces, on a rapporté des malformations.

Le cisplatine s'élimine dans le lait maternel.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau pour préparations injectables

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique 1N pour ajustement du pH

Hydroxyde de sodium 1N pour ajustement du pH

### **6.2 Incompatibilités**

Ne pas mettre en contact avec l'aluminium. Le cisplatine réagit avec le métal aluminium pour former un précipité noir de platine. Il faut éviter tous les sets IV, aiguilles, cathéters et seringues contenant de l'aluminium. Le cisplatine se décompose avec une solution ayant une faible teneur en chlorure ; la concentration de chlorure doit être au moins égale 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 de sodium), les sulfates, le fluorouracil et le paclitaxel peuvent inactiver le cisplatine dans les systèmes de perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

#### *Avant l'ouverture*

Solution à diluer pour perfusion 1,0 mg/ml:

- 10 ml: 18 mois
- 50 ml: 3 ans
- 100 ml: 3 ans

#### *Après la dilution*

Après dilution dans les liquides de perfusion décrits dans la rubrique 6.6, on peut conserver le produit pendant maximum 14 jours, à température ambiante (15°C–25°C), à l'abri de la lumière. Ne pas conserver les solutions diluées dans le réfrigérateur ou le congélateur.

L'exposition à la lumière ambiante doit se limiter à maximum 6 heures. Si l'exposition dépasse 6 heures, il faut envelopper totalement les poches dans un feuillet en aluminium, afin d'en protéger le contenu de la lumière ambiante.

Du point de vue microbiologique, il faut utiliser immédiatement la solution diluée. Si ce n'est pas le cas, les délais de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

*Solution non diluée:* À conserver à une température de 15°C à 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en verre brun, de type I contenant 10, 50 et 100 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle, d'une fermeture en aluminium et d'un capuchon en plastique de type snap-cap.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

##### Préparation et manipulation du produit

Comme c'est le cas avec tous les produits antinéoplasiques, il est nécessaire d'être prudent lors de la manipulation du cisplatine. La dilution doit être effectuée dans des conditions d'asepsie, par un personnel qualifié et dans un environnement spécialement destiné à cet effet. Il faut porter des gants de protection durant la procédure. Il faut prendre les précautions nécessaires pour éviter tout contact avec la peau et les membranes muqueuses. En cas de tout contact avec la peau, il faut immédiatement laver la peau au savon et à l'eau. En cas de contact avec la peau, on a observé la survenue de picotements, d'une sensation de brûlure et d'une rougeur. En cas de contact avec les membranes muqueuses, il faut les rincer abondamment à l'eau. Suite à une inhalation, on a rapporté une dyspnée, une douleur thoracique, une irritation de la gorge et des nausées.

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

Il faut jeter avec prudence tout déchet corporel et vomissure.

Si la solution est trouble ou si l'on remarque un dépôt non dissoluble, il faut jeter le flacon.

Un flacon endommagé doit être considéré et manipulé avec les mêmes précautions qu'avec un déchet contaminé. Les déchets contaminés doivent être conservés dans des récipients à déchets spécifiquement marqués à cet usage.

##### Préparation de l'administration intraveineuse

Prélevez du flacon la quantité nécessaire de la solution et diluez-la avec au moins 1 litre des solutions suivantes :

- chlorure de sodium 0,9 %
- mélange de chlorure de sodium 0,9 %/ glucose 5 % (1:1), (pour obtenir les concentrations finales suivantes: chlorure de sodium 0,45 %, glucose 2,5 %)
- chlorure de sodium 0,9 % et mannitol 1,875 %, pour injection

- chlorure de sodium 0,45 %, glucose 2,5 % et mannitol 1,875 %, pour injection

Toujours inspecter la solution à injecter avant l'utilisation. Il ne faut administrer qu'une solution claire et sans particules.

NE PAS mettre en contact avec du matériel d'injection contenant de l'aluminium.  
NE PAS administrer non dilué.

Pour la stabilité microbiologique, chimique et physique des solutions non diluées et diluées, voir rubrique 6.3 et 6.4.

#### Elimination

Tous les matériaux utilisés pour la préparation et l'administration, ou ayant été en contact avec le cisplatine d'une manière ou d'une autre, doivent être jetés conformément aux directives locales relatives aux matières cytotoxiques. Il faut détruire les restes du médicament ainsi que tous les matériaux utilisés pour la dilution et l'administration, selon les procédures hospitalières standard en application pour les agents cytotoxiques et conformément aux exigences locales relatives à l'élimination des déchets dangereux.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE :

Cisplatine Teva 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion:

Flacon de 10 ml: BE331913

Flacon de 50 ml: BE331922

Flacon de 100 ml: BE331931

LU :

Cisplatine Teva 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion: 2011031045

- 1x10 ml: 0511189
- 1x50 ml: 0511192
- 1x100 ml: 0511208

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 20/01/2009

Date de dernier renouvellement: 31/08/2015

### **10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de dernière mise à jour du texte: 01/2025.

