

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain solution injectable
Cisplatine Hospira 100 mg/100 ml Onco-Tain solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain et Cisplatine Hospira 100 mg/100 ml Onco-Tain contiennent comme substance active du cisplatine correspondant à une concentration de respectivement 50 mg/50 ml et 100 mg/100 ml.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 50 ml contient 450 mg chlorure de sodium équivalent à environ 177 mg (7,7 mmol) de sodium.

Chaque flacon de 100 ml contient 900 mg chlorure de sodium équivalent à environ 354 mg (15,4 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le cisplatine est indiqué pour le traitement des pathologies suivantes :

1. tumeurs testiculaires avancées ou métastatiques;
2. cancer de l'ovaire avancé ou métastatique;
3. carcinomes de la vessie avancés ou métastatiques;
4. carcinomes épidermoïdes avancés ou métastatiques de la tête et du cou;
5. carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastatique;
6. carcinome pulmonaire à petites cellules avancé ou métastatique;
7. Le cisplatine est indiqué dans le traitement du carcinome cervical en association avec d'autres chimiothérapies ou avec la radiothérapie;
8. Le cisplatine peut être utilisé en monothérapie et en association avec d'autres traitements.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants;

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 s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

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

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

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

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

Pour les mises en garde et les précautions à prendre 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).

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.

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. L'hydratation est nécessaire pour une diurèse suffisante pendant et après le traitement par cisplatine. Elle est réalisée par perfusion intraveineuse de l'une des solutions suivantes :

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

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. Elle 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.

L'administration du cisplatine a été associée à des concentrations anormales d'électrolytes sériques (Mg, K, Na, Ca), y compris une hypomagnésémie symptomatique. Il y a donc lieu de contrôler ces concentrations sériques avant, pendant et après chaque cycle du traitement.

Nouvelles cures :

Une nouvelle cure de cisplatine ne sera pas administrée :

- avant que le taux sérique de la créatinine ne soit inférieur à 1,5 mg/100 ml et le taux d'urée inférieur à 25 mg/100 ml ;

- avant que les cellules sanguines circulantes n'aient atteint un niveau acceptable (plaquettes > 100 000/mm³, globules blancs > 4 000/mm³) ;
- avant que l'examen audiométrique n'indique que l'acuité auditive se situe dans les limites normales.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant l'utilisation ou l'administration du médicament

Le cisplatine 1 mg/ml concentré stérile doit être dilué avant l'administration.

Pour des instructions concernant la dilution du produit avant administration : voir rubrique 6.6.

La solution diluée doit être administrée exclusivement par perfusion intraveineuse (voir ci-dessous).

Pour l'administration, il convient d'éviter que le cisplatine entre en contact avec des matériaux contenant de l'aluminium (nécessaires à 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.

Le cisplatine est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Le cisplatine est contre-indiqué chez les patients en état de déshydratation, chez les patients souffrant d'une myélosuppression ainsi que chez les patients présentant des troubles rénaux ou auditifs préexistants, en raison du fait que le cisplatine est néphro- et neurotoxique (surtout ototoxique). Ces toxicités peuvent être cumulatives si de tels troubles sont déjà présents.

L'administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le cisplatine réagit à l'aluminium métallique en formant un précipité de platine noir. Tous les sets IV, aiguilles, cathéters et seringues d'injection qui contiennent de l'aluminium doivent être évités.

L'utilisation du cisplatine sera réservée aux services hospitaliers expérimentés en ce type de traitements. Le cisplatine sera uniquement administré sous le contrôle strict d'un médecin spécialisé dans l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques anticancéreux. Une surveillance adéquate et une bonne évolution du traitement et des complications éventuelles ne seront possibles qu'en présence d'un diagnostic correct et de modalités précises de traitement.

1. Néphrotoxicité : le cisplatine provoque une néphrotoxicité cumulative sévère pouvant être potentialisée par des antibiotiques appartenant au groupe des aminosides. Un débit urinaire de 100 ml/heure ou plus diminuera la néphrotoxicité liée au cisplatine. Ce débit peut être atteint par une préhydratation avec 2 litres d'une solution intraveineuse adaptée ainsi qu'une hydratation post-cisplatine similaire (recommandé : 2500 ml/m²/24 heures). Si cette hydratation importante s'avère insuffisante pour obtenir un débit urinaire suffisant, un diurétique osmotique peut être administré (p. ex. du mannitol). Les taux de la créatinine, du magnésium, du sodium, du potassium, du calcium et de l'urée ainsi que la clairance de la créatinine seront établis avant de commencer le traitement ainsi qu'avant toute nouvelle cure.
2. Neuropathie : on a rapporté des cas de neuropathies sévères. Ces neuropathies peuvent être irréversibles et se manifester par des paresthésies, une aréflexie, une perte du système proprioceptif et la sensation de vibrations. On a également rapporté une perte du contrôle de la motricité. Un examen neurologique doit être effectué régulièrement.
3. Ototoxicité : une ototoxicité a été observée chez 31% des patients traités avec une dose unique de cisplatine 50 mg/m². Elle se présente sous la forme d'acouphènes et/ou d'une perte auditive dans les hautes fréquences (4000 à 8000 Hz) et parfois d'une surdité. Occasionnellement, on a aussi

observé une diminution de l'audition des tonalités dans le cadre d'une conversation. L'ototoxicité peut être plus prononcée chez les enfants traités avec du cisplatine. La perte auditive peut être aussi bien unilatérale que bilatérale et s'avère plus fréquente et plus sévère en cas de doses répétées : la surdité après une première dose de cisplatine est rare. L'ototoxicité peut être aggravée par une irradiation crânienne concomitante antérieure et peut être liée au pic de concentration plasmatique du cisplatine. Il n'a pas été clairement établi si l'ototoxicité induite par le cisplatine est réversible. Puisque l'ototoxicité est cumulative, il y a lieu de faire des examens d'audiométrie avant de commencer le traitement et avant chaque dose suivante. Des cas de toxicité vestibulaire ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

4. Réactions de type allergique : un œdème facial, une bronchoconstriction, une tachycardie et une hypotension peuvent survenir endéans la minute qui suit l'administration du cisplatine et mener à la nécessité d'arrêter la perfusion et de mettre en place un traitement symptomatique approprié. L'administration d'épinéphrine, de stéroïdes ou d'antihistaminiques s'est avérée efficace dans la suppression et le soulagement des symptômes liés à ce type de réaction. Des réactions allergiques croisées, fatales dans certains cas, ont été rapportées pour toutes les liaisons du platine (voir rubriques 4.8 & 4.3). Le bouchon en caoutchouc du flacon contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut provoquer des réactions allergiques.
5. La fonction hépatique et l'hémogramme doivent être surveillés périodiquement.
6. Grossesse (voir rubrique 4.6).
7. Potentiel carcinogène : chez l'homme, on a noté de rares cas de leucémie aiguë survenue pendant l'utilisation de cisplatine. Ces leucémies ont généralement été associées à d'autres agents leucémogènes. Le cisplatine est un mutagène bactérien qui provoque des aberrations chromosomiques dans les cultures cellulaires animales. La carcinogénicité est possible mais n'a pas été démontrée. Le cisplatine est tératogène et embryotoxique chez les souris.
8. Des réactions au site d'administration peuvent se produire pendant l'administration du cisplatine. Etant donné le risque d'extravasation, il est conseillé d'observer de près le site d'administration pendant l'administration pour détecter toute éventuelle infiltration. On ne dispose pas, actuellement, d'un traitement spécifique de l'extravasation.

Avertissement

Ce produit cytotoxique présente une toxicité supérieure à celle que l'on observe normalement lors d'une chimiothérapie antinéoplasique. La néphrotoxicité, qui est avant tout cumulative, est grave et nécessite des précautions particulières lors de l'administration (voir rubriques 4.8 & 4.2).

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

Une surveillance étroite du patient est nécessaire pour ce qui concerne l'ototoxicité, la myélosuppression et les réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

Des déficits auditifs ont été rapportés pendant le traitement par cisplatine. L'ototoxicité peut être plus prononcée chez les enfants. Le jeune âge, une dose cumulative élevée de chimiothérapie, des tumeurs du SNC, une insuffisance rénale et une radiothérapie concomitante du SNC sont considérés comme des facteurs de risque. Des cas de perte auditive retardée ont été rapportés chez les patients pédiatriques. Un suivi audiométrique sur une plus longue période avec des tests annuels de l'audition et des tests plus fréquents si une perte de l'audition est décelée, sont recommandés chez cette population.

Ce médicament contient du sodium. Chaque flacon de 50 ml contient 7,7 mmol (ou 177 mg) de sodium. Chaque flacon de 100 ml contient 15,4 mmol (ou 354 mg) de sodium. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

- Néphrotoxicité cumulative avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (p. ex. les céphalosporines, les

aminoglycosides, l'amphotéricine B ou un produit de contraste) ou ototoxiques (p. ex. des aminoglycosides) potentialise l'effet toxique du cisplatine sur les reins. Pendant ou après le traitement par cisplatine, il est recommandé d'être prudent avec les substances éliminées principalement par les reins, p. ex. les agents cytostatiques comme la bléomycine et le méthotrexate, en raison d'une éventuelle diminution de l'excrétion rénale.

La toxicité rénale de l'ifosfamide peut être augmentée en cas d'utilisation concomitante de cisplatine ou chez les patients ayant déjà reçu du cisplatine.

Une baisse de taux sérique du lithium a été remarquée dans certains cas après un traitement par cisplatine combiné avec de la bléomycine et de l'étoposide. Il est dès lors conseillé de surveiller les taux de lithium.

- Substances ototoxiques : l'administration concomitante de médicaments ototoxiques (p. ex. des aminoglycosides, des diurétiques de l'anse) potentialise les effets toxiques du cisplatine sur la fonction auditive. A l'exception des patients qui reçoivent une dose de cisplatine supérieure à 60 mg/m², et dont la sécrétion urinaire est inférieure à 1000 ml par 24 heures, une diurèse forcée ne doit pas être induite avec un diurétique de l'anse en raison d'une éventuelle néphrotoxicité et ototoxicité.

L'ifosfamide peut faire augmenter la perte auditive liée au cisplatine.

- Vaccins vivants atténués : le vaccin contre la fièvre jaune est strictement contre-indiqué en raison d'un risque de maladie post-vaccinale systémique fatale. En raison du risque d'une maladie généralisée, il est recommandé d'utiliser un vaccin inactivé, pour autant qu'il en existe un.
- Lors d'une utilisation concomitante d'anticoagulants par voie orale, il est recommandé de contrôler régulièrement l'INR.
- Les antihistaminiques, phénothiazines et autres : l'utilisation concomitante d'antihistaminiques, de buclizine, cyclizine, loxapine, méclozine, phénothiazines, thioxanthènes ou triméthobenzamides peut masquer les symptômes de l'ototoxicité (notamment les vertiges et le tinnitus).
- Les taux sériques de médicaments anticonvulsivants peuvent atteindre un niveau sub-thérapeutique au cours d'un traitement par cisplatine.
- Au cours d'une étude randomisée concernant le traitement du cancer de l'ovaire dans un stade avancé, le temps de réponse a été influencé négativement lorsque la pyridoxine avait été utilisée en association à l'altrétamine (hexaméthylmélamine) et le cisplatine.
- Paclitaxel : le traitement par cisplatine avant une perfusion de paclitaxel pourrait réduire la clairance du paclitaxel de 33 % et donc intensifier la neurotoxicité.

Voir rubrique 4.4

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Le cisplatine peut être toxique pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Le cisplatine est mutagène en présence de bactéries et provoque des aberrations chromosomiques dans des cultures avec des cellules animales. Le cisplatine est tératogène et embryotoxique chez les souris. Le potentiel carcinogène du cisplatine a été démontré chez des animaux de laboratoire.

Chez l'homme il y a eu quelques rares cas de leucémie aiguë après l'utilisation du cisplatine ; ceux-ci étaient généralement associés à d'autres médicaments pouvant provoquer de la leucémie.

Lors d'un traitement par cisplatine et pendant au moins 6 mois après l'arrêt de celui-ci, il y a lieu d'instaurer les mesures adéquates afin d'éviter toute reproduction : ceci est d'application pour les patients des deux sexes.

Allaitement :

Le cisplatine est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, les patientes traitées par cisplatine ne doivent pas allaiter.

Fertilité :

Si la patiente veut avoir des enfants après la fin de son traitement, il lui est conseillé de consulter un généticien.

Etant donné qu'un traitement par cisplatine peut provoquer une infertilité irréversible, il est conseillé aux hommes désireux d'avoir des enfants après leur traitement de se renseigner sur une cryoconservation de leur sperme avant le traitement.

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

On ne dispose d'aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Quoiqu'il en soit, le profil des effets indésirables (notamment la néphrotoxicité) peut avoir des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il y a lieu d'être attentif à l'apparition possible de signes de neurotoxicité (diminution de l'audition, troubles de la vision), ou d'une faiblesse musculaire suite à une hypomagnésémie.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent être liés à la dose et être cumulatifs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) du cisplatine sont hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie et anémie), gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), auditifs (troubles de l'audition), rénaux (insuffisance rénale, néphrotoxicité, hyperuricémie) et la fièvre.

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

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau: effets indésirables rapportés pendant l'expérience clinique et la surveillance après la commercialisation (selon MedDRA)

Classe par systèmes d'organes	fréquence	terme MedDRA
Infections et infestations	fréquent	sepsis
	indéterminée	infection ^a
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	rare	leucémie aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique	très fréquent	myélosuppression, thrombocytopénie, leucopénie, anémie
	indéterminée	anémie hémolytique Coombs-positif, neutropénie
Affections du système immunitaire	peu fréquent	réaction anaphylactoïde ^b

Classe par systèmes d'organes	fréquence	terme MedDRA
Affections endocriniennes	indéterminée	augmentation des amylases dans le sang, sécrétion hormonale antidiurétique inappropriée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très fréquent	hyponatrémie
	peu fréquent	hypomagnésémie
	indéterminée	déshydratation, hypokaliémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, hypocalcémie, tétanie
Affections du système nerveux	rare	convulsions, neuropathie périphérique, leucoencéphalopathie, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible
	indéterminée	accident cérébrovasculaire, hématome intracérébral, accident ischémique cérébral, agueusie, arthrite cérébrale, signe de Lhermitte, myélopathie, neuropathie autonome
Affections oculaires	indéterminée	vue trouble, daltonisme acquis, cécité corticale, névrite optique, papilloedème, pigmentation rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	peu fréquent	ototoxicité
	indéterminée	tinnitus, surdité
Affections cardiaques	fréquent	troubles du rythme, bradycardie, tachycardie
	rare	infarctus du myocarde
	très rare	arrêt cardiaque
	indéterminée	troubles cardiaques
Affections vasculaires	fréquent	thromboembolie veineuse
	indéterminée	microangiopathie thrombotique (syndrome d'urémie hémolytique), phénomène de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	indéterminée	embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	rare	stomatite
	indéterminée	vomissements, nausées, anorexie, hoquet, diarrhée
Affections hépatobiliaires	indéterminée	élévation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine dans le sang
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	indéterminée	éruption, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	indéterminée	spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	indéterminée	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale ^c , affection du tubule rénal
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquent	spermatogenèse anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	indéterminée	pyrexie (très fréquent), asthénie, malaise, extravasation ^d au niveau du site d'administration

- a: chez certains patients, des complications infectieuses ont mené au décès.
- b: symptômes rapportés dans le cadre de réactions anaphylactoïdes: oedème du visage, rougissement de la peau, respiration sifflante, bronchospasmes, tachycardie et hypotension.
- c: l'augmentation de l'azote uréique dans le sang et de la créatinine, du taux sérique d'acide urique, et/ou la diminution de la clairance de la créatinine ont été repris sous déficience/insuffisance rénale.
- d: toxicité locale des tissus mous et notamment cellulite, fibrose et nécrose (fréquent), douleur (fréquent), œdème (fréquent) et érythème (fréquent) due à une extravasation

Troubles du métabolisme :

- Hyperuricémie :
L'hyperuricémie se manifeste de manière presque aussi fréquente que l'augmentation des taux sériques de l'urée et de la créatinine. Ce phénomène est plus prononcé après l'administration de doses supérieures à 50 mg/m². Les concentrations plasmatiques maximales de l'acide urique sont généralement observées 3 à 5 jours après le traitement. Un traitement à l'allopurinol réduit de manière efficace les taux de l'acide urique.
- Hypomagnésémie :
Il y a lieu de contrôler les taux de magnésium, surtout dans le cas de douleurs musculaires.

Affections endocriniennes :

- Syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (ADH).

Affections du système nerveux :

- Neurotoxicité :
La neurotoxicité, habituellement caractérisée par une neuropathie périphérique, a été observée chez certains patients. On a également signalé des pertes du goût et de la sensibilité. Les neuropathies provoquées par le cisplatine peuvent survenir après des traitements prolongés (4 à 7 mois). Des crampes musculaires brutales et de courte durée ont été signalées, en particulier chez des patients souffrant d'une neuropathie périphérique avancée qui avaient reçu des doses cumulatives et relativement élevées de cisplatine. Toutefois, on a également signalé des symptômes neurologiques après une dose unique de cisplatine. Le traitement par cisplatine doit être interrompu dans le cas où des signes neurologiques apparaissent lors de la première cure. La neuropathie périphérique pourrait être réversible chez certains patients.
De très rares cas d'une altération de la vision, à des degrés divers, ont été rapportés après administration d'agents cytostatiques, y compris le cisplatine. Ces altérations sont heureusement transitoires et les patients ont récupéré une fonction visuelle normale après l'interruption du traitement.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Ototoxicité :
L'ototoxicité a été observée chez plus de 31% des patients traités avec une dose unique de 50 mg/m² de cisplatine : acouphènes et/ou perte de l'audition au niveau des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz). Une réduction de la capacité d'entendre une conversation normale survient occasionnellement. Les effets indésirables ototoxiques du cisplatine peuvent être de nature plus sévère chez les enfants. La perte de l'audition peut être unilatérale ou bilatérale et tend à devenir plus fréquente et plus sévère après des administrations répétées. La réversibilité de ces phénomènes ototoxiques n'a pas été clairement démontrée.

Population pédiatrique

Des cas de perte d'audition retardée ont été signalés chez des patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

Il y a lieu d'assurer une surveillance très étroite de l'audiométrie avant d'administrer du cisplatine ou de procéder à des cures ultérieures avec le produit.

Affections cardiaques :

- Troubles cardiaques.

Affections vasculaires :

- Toxicité hématologique :
Une myélosuppression est observée chez 25 à 30% des patients traités par cisplatine. Un nombre minimal de plaquettes et de leucocytes est observé 18 à 23 jours (avec des extrêmes allant de 7,5 à 45 jours) après l'administration. Le rétablissement survient chez la majorité des patients le 39^{ième} jour (avec des extrêmes allant du 13^e au 62^e jour) après l'administration de la dose. La leucopénie et la thrombocytopénie sont plus prononcées après des doses plus élevées (> 50 mg/m²) et sont habituellement plus sévères chez les patients ayant suivi auparavant un traitement cytostatique (en particulier par des agents alkylants). Les temps de rétablissement varient habituellement entre 21 et 45 jours. Il est recommandé d'effectuer toutes les semaines un hémogramme. L'anémie (réduction > 2 g d'hémoglobine) survient de façon approximativement aussi fréquente et aux mêmes moments que la leucopénie et la thrombocytopénie.

Affections gastro-intestinales :

- Toxicité gastro-intestinale :
Des nausées et des vomissements sévères surviennent chez environ tous les patients traités par cisplatine. Dans certains cas, ils sont de nature tellement grave qu'il y a lieu d'interrompre l'administration du médicament. Ces phénomènes se manifestent habituellement endéans les 1 à 4 heures après le traitement et au plus tard après 24 heures. Des nausées de sévérité diverse et de l'anorexie peuvent persister jusqu'à une semaine suivant le traitement. Les nausées et vomissements paraissent diminuer quand le patient a été hydraté par voie IV avant et après l'administration. De plus, les antiémétiques se montrent souvent efficaces.
Des cas de diarrhée ont également été observés fréquemment.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Néphrotoxicité :
L'insuffisance rénale, à la fois dose-dépendante et dose-cumulative, constitue le facteur de toxicité majeur qui peut entraîner une limitation de la posologie du cisplatine. La toxicité rénale a été observée chez 28 à 36% des patients traités avec une dose unique de 50 mg/m². Le phénomène se manifeste au cours de la seconde semaine après l'administration de la dose et se traduit par l'élévation des taux sériques de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique et/ou par une réduction de la clairance de la créatinine. La toxicité rénale s'intensifie, tant en durée qu'en intensité, lorsque les cures de cisplatine sont répétées. La fonction rénale doit revenir à la normale avant qu'une nouvelle dose de cisplatine puisse être administrée. L'atteinte de la fonction rénale est liée à une lésion des tubules rénaux. La néphrotoxicité peut être réduite par l'hydratation du patient par voie intraveineuse pendant 6 à 8 heures ou en utilisant du mannitol. La toxicité rénale peut toutefois survenir.

Affections hépatobiliaires :

- Elévations des transaminases SGOT.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

- Réactions accompagnées de phénomènes anaphylactiques :
Ces réactions ont été observées chez des patients préalablement traités au moyen de cisplatine. Elles comprennent l'œdème facial, les troubles asthmatiformes, la tachycardie et l'hypotension et se manifestent endéans les premières minutes suivant l'administration. Toutes ces réactions peuvent être contrôlées au moyen de l'administration intraveineuse d'épinéphrine, de corticoïdes ou d'antihistaminiques. Les patients recevant du cisplatine doivent être surveillés de façon extrêmement étroite en ce qui concerne les réactions anaphylactiques possibles. Un équipement approprié ainsi que la médication adéquate seront disponibles afin de pouvoir traiter de telles complications.
- Très peu fréquente : l'anorexie.
- Danger de nécrose tissulaire en cas d'une extravasation accidentelle.
- Hoquet.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.fagg-afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Il y a lieu d'observer la prudence afin d'éviter un surdosage par inattention.

Un surdosage aigu de cisplatine peut entraîner l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la surdité, la toxicité oculaire (y compris le détachement de la rétine), une myélosuppression significative, les nausées et les vomissements intractables et/ou la neuropathie.

Un surdosage peut entraîner le décès du patient.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage du cisplatine. Même quand une hémodialyse est instaurée 4 heures après le surdosage, celle-ci a peu d'effet sur l'élimination du cisplatine du corps à cause du fait que le cisplatine se lie rapidement et de manière prononcée aux protéines.

Le traitement du surdosage comprend les mesures générales de soutien.

Afin de prévenir une toxicité excessive, il y a lieu d'effectuer une surveillance étroite de l'hémogramme et de la fonction rénale et les mesures nécessaires seront prises par le médecin spécialiste.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, composés du platine, code ATC: L01XA01

Le cisplatine est un agent antinéoplasique actif sur certaines tumeurs chez l'être humain (le carcinome du testicule, le carcinome de l'ovaire, le carcinome de la vessie) qui est utilisé soit en monothérapie, soit en association à d'autres agents chimiothérapeutiques. Il est également utilisé en tant que traitement palliatif de tumeurs de la tête et du cou, de certaines tumeurs du poumon, de tumeurs de la prostate, de sarcomes ostéogènes et de certaines tumeurs chez les enfants, y compris les neuroblastomes. Le cisplatine inhibe la synthèse de l'ADN par la production de liaisons transversales à l'intérieur et entre les chaînes de l'ADN, et il semble être actif pendant toutes les phases du cycle cellulaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration par voie intraveineuse (IV) unique, le cisplatine se concentre dans le foie, les reins, le côlon et le jéjunum, aussi bien chez l'homme que chez l'animal de laboratoire. Administré par voie orale, le cisplatine est inactif, et la pénétration dans le système nerveux central est faible. Après une injection intraveineuse de cisplatine radioactif, la radioactivité dans le plasma diminue de manière biphasique. Le temps de demi-vie initial est de 25 à 49 minutes, tandis que le temps de demi-vie après la distribution se situe entre 58 et 73 heures. Pendant la phase qui suit la distribution, plus de 90% du produit radioactif dans le sang sont liés aux protéines. La plus grande partie du cisplatine est éliminée via les urines. Toutefois, la sécrétion par la voie urinaire est incomplète : 27 à 43% de la radioactivité sont excrétés dans les urines pendant les cinq premiers jours après l'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas d'application.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Mannitol
- Hydroxide de sodium
- Acide chlorhydrique
- Chlorure de sodium
- Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

L'aluminium qui entre en contact avec le cisplatine provoque une précipitation (voir rubrique 4.2).

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

Stabilité lors de l'utilisation : du point de vue microbiologique, excepté dans le cas où la dissolution aurait eu lieu dans des circonstances aseptiques validées et contrôlées, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ceci n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation avant l'administration seront la responsabilité de l'utilisateur.

La solution préparée ne sera pas conservée au réfrigérateur à cause du risque de précipitation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable.

Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain:

1 flacon en verre contient 50 mg cisplatine/50 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium.

Cisplatine Hospira 100 mg/100 ml Onco-Tain:

1 flacon en verre contient 100 mg cisplatine/100 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et manipulation du produit :

Comme avec tous les produits anticancéreux, il convient de prendre des précautions lors de la préparation 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. Des gants de protection doivent être portés. Des 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. En cas de 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 vomissures doivent être éliminés avec précaution.

Si la solution est trouble ou si l'on remarque la présence d'un précipité 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 destinés à cet effet. Voir la rubrique « Elimination ».

Préparation de l'administration intraveineuse

Le médicament sera dilué dans une solution de 2 l de 0,3% (ou 0,45%) NaCl et 5% dextrose, contenant 37,5 g de mannitol. Il sera ensuite administré en une perfusion de 6 à 8 heures. Une hydratation adéquate et un bilan urinaire seront exécutés au cours des premières 24 heures suivant l'administration.

Avant d'administrer la solution au patient, la clarté de la solution et l'absence de particules doivent être vérifiées. La solution préparée doit être claire et incolore.

Si la solution n'est pas claire ou en cas de formation d'un précipité insoluble, la solution ne doit pas être utilisée. Seule une solution claire, ne contenant aucune particule, doit être administrée.

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

NE PAS administrer non dilué.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

Hospira Benelux BVBA
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Cisplatine Hospira 50 mg/50 ml Onco-Tain : BE 197486.
- Cisplatine Hospira 100 mg/100 ml Onco-Tain : BE 197495.

Médicament soumis à prescription médicale

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30/11/1998
Date de dernier renouvellement : 06/02/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 02/2019