

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr pms-CISPLATIN

Cisplatine injectable, BP

1,0 mg/ml

(50 mg/50 ml, 100 mg/100 ml)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

PHARMASCIENCE INC.
6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal (Québec)
H4P 2T4

Date de préparation :
9 juillet 2013

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle : 146847

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**pms-CISPLATIN**

Cisplatine injectable, BP

1,0 mg/ml
(50 mg/50 ml, 100 mg/100 ml)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

MISE EN GARDE

LE CISPLATINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT ET IL DOIT ÊTRE UTILISÉ UNIQUEMENT PAR DES MÉDECINS POSSÉDANT DE L'EXPÉRIENCE AVEC LES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES ANTICANCÉREUX (VOIR LA SECTION MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). LES NUMÉRATIONS SANGUINES ET LES TESTS DES FONCTIONS RÉNALE ET HÉPATIQUE DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉS RÉGULIÈREMENT. CESSER LA PRISE DU MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'UNE APLASIE MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'UNE FONCTION RÉNALE OU HÉPATIQUE ANORMALE.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le cisplatine possède des propriétés biochimiques similaires à celles des agents alkylants bifonctionnels produisant des liaisons croisées inter-brins et intra-brins dans l'ADN. Cela n'est apparemment pas propre au cycle cellulaire.

Pharmacocinétique

La demi-vie plasmatique du cisplatine est d'environ 30 minutes à la suite d'une injection bolus ou d'une perfusion intraveineuse au cours d'une période de deux à sept heures de doses allant de 50 à 100 mg/m². Le rapport cisplatine/platine libre (ultra-filtrable) totale dans le plasma varie entre 0,4 et 1,1 après une dose de 100 mg/m².

Le cisplatine ne subit pas la fixation instantanée et réversible aux protéines plasmatiques caractéristique d'une fixation normale médicament-protéine. Le platine du cisplatine se fixe toutefois aux protéines plasmatiques. Ces complexes sont éliminés lentement et possèdent une demi-vie de cinq jours ou plus.

Les concentrations de platine à la suite de l'administration de doses de cisplatine de 20 à

120 mg/m² sont les plus élevées dans le foie, la prostate et les reins, un peu plus basses dans la vessie, les muscles, les testicules, le pancréas et la rate et les plus faibles dans les intestins, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, le cerveau et le cervelet. Le platine est présent dans les tissus pendant une période pouvant aller jusqu'à 180 jours après la dernière administration. À l'exception des tumeurs intracérébrales, les concentrations de platine dans les tumeurs sont en général légèrement inférieures aux concentrations dans l'organe où est située la tumeur. Différents sites métastatiques dans l'organisme du même patient peuvent présenter différentes concentrations de platine. Les métastases hépatiques ont les plus fortes concentrations en platine, mais celles-ci sont similaires aux concentrations en platine dans le foie normal.

Sur une fourchette de doses administrées comme injections bolus ou par perfusions pendant une période allant jusqu'à 24 heures, environ 10 à 40 % du platine administré est excrété dans l'urine en 24 heures. Des recouvrements urinaires moyens similaires de platine sont relevés à la suite d'une administration quotidienne pendant cinq jours consécutifs. Le cisplatine intact représente la plus grande partie du platine excrété dans l'urine au cours de l'heure suivant l'administration. La clairance rénale du cisplatine dépasse la clairance de la créatinine. La clairance rénale du platine libre (ultra-filtrable) dépasse également la clairance de la créatinine. La clairance rénale est non linéaire et elle dépend de la dose, du débit urinaire et de la variabilité individuelle de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires. Il n'existe pas de corrélation étroite entre la clairance rénale du platine libre (ultra-filtrable) ou du cisplatine et la clairance de la créatinine. Il existe un potentiel d'accumulation du platine libre (ultra-filtrable) dans le plasma lorsque le cisplatine est administré quotidiennement, mais non lorsqu'il est administré d'une manière intermittente.

Bien que de petites quantités de platine soient présentes dans la bile et le gros intestin après l'administration de cisplatine, l'excrétion fécale de platine semble être insignifiante.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le cisplatine est indiqué comme traitement palliatif, pour être utilisé en sus d'autres modalités ou dans le cadre d'un traitement combiné établi avec d'autres agents chimiothérapeutiques dans les cas suivants :

Tumeurs testiculaires métastatiques : Chez les patients qui ont déjà reçu un traitement chirurgical et/ou radiothérapeutique approprié et/ou une chimiothérapie appropriée.

Tumeurs ovariennes métastatiques : En tant que traitement secondaire chez les patients réfractaires à une chimiothérapie standard.

Cancer avancé de la vessie : En tant qu'agent unique pour les patients atteints d'un cancer de la vessie à cellules transitionnelles.

CONTRE-INDICATIONS

Le cisplatine est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte rénale et une atteinte auditive préexistantes, à moins que, de l'avis du médecin et du patient, les bienfaits éventuels du traitement ne l'emportent sur les risques.

Le cisplatine ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une myélosuppression et est contre-indiqué chez les personnes ayant démontré une hypersensibilité au cisplatine ou à d'autres composés contenant du platine.

Lorsque le cisplatine est utilisé de la manière indiquée, le médecin doit évaluer soigneusement le bienfait thérapeutique par rapport au risque d'une toxicité éventuelle.

MISES EN GARDE

Le cisplatine produit une néphrotoxicité cumulative qui peut être augmentée par les aminosides (voir la section **PRÉCAUTIONS**).

On a signalé des réactions de type anaphylactique au cisplatine, dont l'œdème facial, la bronchoconstriction, la tachycardie et l'hypotension. Ces réactions sont survenues quelques minutes après l'administration chez les patients précédemment exposés au cisplatine et elles ont été atténuées par l'administration d'épinéphrine, de corticostéroïdes et d'antihistaminiques.

Des neuropathies graves ont été signalées chez des patients traités avec des plus fortes doses de cisplatine ou des plus grandes fréquences posologiques que celles recommandées. Ces neuropathies peuvent être irréversibles et elles prennent la forme de paresthésie dans une distribution en chaussettes et gants, d'aréflexie, de perte de proprioceptivité et de pallesthésie. Une perte de fonction motrice a également été signalée.

L'ototoxicité, qui est significative et peut être plus prononcée chez les enfants, se manifeste par un tintement et/ou une perte d'audition à haute fréquence et parfois une surdité. Étant donné que l'ototoxicité est cumulative, des tests audiométriques doivent être pratiqués avant d'entreprendre le traitement et avant chaque dose subséquente du médicament (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le cisplatine peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, est mutagène chez les bactéries, produit des aberrations chromosomiques dans les cellules animales en culture tissulaire et est tératogène et embryotoxique chez la souris. Les patientes doivent être avisées de ne pas tomber enceinte. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente doit être informée du danger éventuel pour le fœtus.

Le cisplatine s'est avéré avoir un potentiel cancérigène chez les animaux de laboratoire. Le développement d'une leucémie aiguë coïncidant avec l'utilisation de cisplatine a rarement été signalé chez les humains; le cisplatine était généralement administré en association avec d'autres

agents leucémogènes dans ces cas.

Comme pour tout puissant agent antinéoplasique, on doit évaluer soigneusement le bienfait pour le patient par rapport au risque de toxicité.

PRÉCAUTIONS

Le cisplatine doit être administré sous la surveillance d'un médecin compétent possédant de l'expérience dans l'utilisation des traitements antinéoplasiques. Les complications et le traitement ne peuvent être adéquatement pris en charge que si des installations de diagnostic et de traitement adéquates sont disponibles.

Le cisplatine produit une néphrotoxicité cumulative qui peut être accrue par les aminosides. La créatinine sérique, l'azote uréique du sang, la clairance de la créatinine et les taux de magnésium, de sodium, de potassium et de calcium doivent être mesurés avant le début du traitement et avant chaque cycle ultérieur. À la posologie recommandée, le cisplatine ne doit pas être administré plus souvent qu'une fois toutes les 3 à 4 semaines (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il est recommandé de procéder à une hydratation prétraitement à l'aide de 1 ou 2 litres de liquide perfusé 8 à 12 heures avant une dose de cisplatine afin de réduire la néphrotoxicité au minimum.

Étant donné que l'ototoxicité du cisplatine est cumulative, des tests audiométriques doivent être pratiqués avant d'entreprendre le traitement et avant chaque dose subséquente du médicament (voir la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Les numérations de sang périphérique doivent être surveillées chaque semaine. La fonction hépatique doit être surveillée périodiquement. Des examens neurologiques doivent également être pratiqués régulièrement (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Interactions médicamenteuses

Les concentrations plasmatiques d'anticonvulsivants peuvent devenir subthérapeutiques pendant le traitement au cisplatine. Dans le cadre d'un essai randomisé portant sur le cancer ovarien avancé, l'administration concomitante de pyridoxine avec de l'altrétamine (hexaméthylmélamine) et du cisplatine a eu un effet défavorable sur la durée de réponse.

Utilisation lors de la grossesse (voir la section **MISES EN GARDE**)

Mères qui allaitent

Des rapports indiquent que le cisplatine est excrété dans le lait maternel; les patientes prenant du cisplatine ne doivent pas allaiter.

Après reconstitution, le pms-CISPLATIN est physiquement incompatible avec tout ensemble IV, aiguille ou seringue contenant de l'aluminium. Une interaction surviendra entre l'aluminium et le platine du cisplatine, causant ainsi un précipité noir qui sera visible dans la solution (voir la section **Préparation des solutions intraveineuses**).

Comme toutes les substances potentiellement toxiques, la solution de cisplatine doit être manipulée soigneusement. Des réactions cutanées associées à une exposition accidentelle au cisplatine peuvent survenir. L'utilisation de gants est recommandée. Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, laver immédiatement et soigneusement à l'eau savonneuse. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, rincer soigneusement à l'eau.

EFFETS INDÉSIRABLES

Néphrotoxicité

Une insuffisance rénale cumulative et liée à la dose constitue le principal effet toxique limitant la posologie du cisplatine. Une toxicité rénale a été observée chez 28 à 36 % des patients traités par une dose unique de 50 mg/m². Elle est observée la première fois au cours de la deuxième semaine après une dose et elle se manifeste par des hausses de l'azote uréique du sang, de la créatinine ainsi que de l'acide urique sérique et/ou une baisse de la clairance de la créatinine. **La toxicité rénale devient plus prolongée et grave sous l'effet de cycles répétés d'administration du médicament. La fonction rénale doit revenir à la normale avant qu'une autre dose de cisplatine puisse être administrée.**

L'atteinte de la fonction rénale a été associée à des lésions des tubules rénaux. L'administration de cisplatine par perfusion sur 6 à 8 heures avec une hydratation intraveineuse et une diurèse au mannitol a servi à réduire la néphrotoxicité. Une toxicité rénale peut néanmoins survenir après ces procédures.

Ototoxicité

Une ototoxicité a été observée chez au plus 31 % des patients traités par une dose unique de cisplatine de 50 mg/m² et se manifeste par un acouphène et/ou une perte auditive dans la gamme des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz). Une capacité réduite d'entendre les tonalités normales des conversations peut parfois survenir. Les effets ototoxiques peuvent être plus graves chez les enfants recevant du cisplatine. La perte auditive peut être unilatérale ou bilatérale et elle devient généralement plus fréquente et grave avec des doses répétées; des cas de surdité après la dose initiale de cisplatine ont toutefois rarement été signalés. L'ototoxicité peut être accrue avec une irradiation crânienne antérieure ou simultanée et elle peut être liée à la concentration plasmatique maximale de cisplatine. On ne sait pas avec certitude si l'ototoxicité provoquée par le cisplatine est réversible. L'audiométrie doit être surveillée soigneusement avant d'entreprendre le traitement et avant les doses subséquentes de cisplatine. Une toxicité vestibulaire a également été signalée.

Hématologique

Une myélosuppression survient chez 25 à 30 % des patients traités avec le cisplatine. Le nadir de leucocytes et de plaquettes en circulation survient entre les jours 18 et 23 (avec une fourchette de 7,5 à 45), la plupart des patients étant rétablis au plus tard le jour 39 (avec une fourchette de 13 à 62). La leucopénie et la thrombocytopénie sont plus prononcées à plus fortes doses (> 50 mg/m²). L'anémie (baisse de 2 g d'hémoglobine/100 ml) survient environ à la même fréquence et au même moment que la leucopénie et la thrombocytopénie. Il a été démontré que le cisplatine sensibilise les globules rouges, provoquant parfois une anémie hémolytique avec un

test de Coombs direct positif. L'incidence, la gravité et l'importance relative de cet effet par rapport à d'autres effets toxiques hématologiques n'ont pas été établies; on doit cependant penser à un éventuel processus hémolytique pour toute personne qui reçoit du cisplatine et qui présente une baisse inexplicée de l'hémoglobine. L'arrêt du traitement provoque le renversement du processus hémolytique.

Le développement d'une leucémie aiguë coïncidant avec l'utilisation de cisplatine a rarement été signalé chez l'homme. Dans ces cas, le cisplatine était généralement administré en concomitance avec d'autres agents leucémogènes.

Gastro-intestinal

Des nausées et des vomissements marqués surviennent chez presque tous les patients traités avec le cisplatine et ces effets sont parfois si graves que la prise du médicament doit être arrêtée. Les nausées et les vomissements débutent habituellement une à quatre heures après le traitement et ils peuvent durer jusqu'à 24 heures. Différents degrés de vomissement, de nausée et/ou d'anorexie peuvent persister pendant une période allant jusqu'à une semaine après le traitement.

Des nausées et des vomissements retardés (débutant ou persistant 24 heures ou plus après la chimiothérapie) sont survenus chez des patients réalisant un contrôle émétique complet le jour du traitement avec le cisplatine.

Des cas de diarrhée ont également été signalés.

Hyperuricémie

On a signalé que l'hyperuricémie survient à plus ou moins la même fréquence que les augmentations de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique. Elle est plus prononcée après des doses de plus de 50 mg/m² et les niveaux maximaux d'acide urique sont généralement atteints 3 à 5 jours après la dose. Le traitement à l'allopurinol pour l'hyperuricémie réduit efficacement les niveaux d'acide urique.

Perturbations des électrolytes sériques

Des rapports indiquent qu'une hypomagnésémie, une hypocalcémie, une hyponatrémie, une hypokaliémie et une hypophosphatémie peuvent survenir chez les patients traités avec le cisplatine; ces effets sont probablement liés aux lésions des tubules rénaux. Une tétanie a parfois été signalée chez les patients souffrant d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie. En règle générale, les niveaux normaux d'électrolytes sériques sont rétablis par l'administration d'électrolytes supplémentaires et l'arrêt de la prise de cisplatine. Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique a également été signalé.

Neurotoxicité

Une neurotoxicité qui se caractérise habituellement par des neuropathies périphériques est survenue chez certains patients. Des neuropathies découlant du traitement avec le cisplatine peuvent survenir après un traitement prolongé (4 à 7 mois); des symptômes neurologiques ont cependant été signalés après une seule dose. Bien que des symptômes et des signes surviennent habituellement pendant le traitement, ils débutent rarement après la dernière dose de cisplatine.

La neuropathie peut progresser après l'arrêt du traitement. Un signe de Lhermitte, une myélopathie de la colonne dorsale et une neuropathie autonome ont également été signalés.

Le traitement avec le cisplatine doit être interrompu lorsque les symptômes sont observés; des données préliminaires suggèrent que la neuropathie périphérique peut être irréversible chez certains patients.

Des crampes musculaires à apparition subite et de courte durée ont été signalées. Elles étaient habituellement observées chez les patients ayant reçu une dose cumulative relativement élevée de cisplatine et présentant un stade relativement avancé de neuropathie périphérique.

Une perte du goût et des convulsions ont également été signalées.

Toxicité oculaire

Une névrite optique, un œdème papillaire et une cécité corticale ont été signalés dans de rares cas chez des patients recevant les doses standards recommandées de cisplatine. Une amélioration et/ou un recouvrement total se produisent habituellement une fois la prise de cisplatine arrêtée. Des stéroïdes ont été utilisés avec ou sans mannitol; leur efficacité n'a toutefois pas été établie.

Une vision trouble et une perception altérée des couleurs ont été signalées après l'utilisation de schémas thérapeutiques comportant des doses plus élevées de cisplatine ou des fréquences posologiques plus grandes que celles recommandées. La perception altérée des couleurs se manifeste par une perte de discrimination chromatique, particulièrement dans l'axe bleu-jaune. La seule observation lors de l'examen du fond de l'œil est une pigmentation rétinienne irrégulière de la zone maculaire.

Réactions de type anaphylactique

Des réactions de type anaphylactique sont parfois survenues chez des patients précédemment exposés au cisplatine. Les réactions consistent en un œdème facial, une respiration sifflante, une tachycardie et une hypotension dans les quelques minutes suivant l'administration du médicament. Les réactions peuvent être contrôlées par épinéphrine intraveineuse, corticostéroïdes ou antihistaminiques. Les patients recevant du cisplatine doivent être observés soigneusement pour d'éventuelles réactions de type anaphylactique et du matériel ainsi que des médicaments de soutien doivent être disponibles pour traiter de telles complications.

Hépatique

Une hausse temporaire des enzymes hépatiques et de la bilirubine peut survenir lorsque le cisplatine est administré aux doses recommandées.

Autres effets toxiques

Des effets toxiques vasculaires coïncidant avec l'administration de cisplatine en concomitance avec d'autres agents antinéoplasiques ont été signalés dans de rares cas. Les événements sont cliniquement hétérogènes et ils peuvent comprendre un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une microangiopathie thrombotique (syndrome d'urémie hémolytique) ou une artérite cérébrale. Différents mécanismes ont été proposés pour ces complications vasculaires. On a également signalé un phénomène de Raynaud chez des patients traités par une

combinaison de bléomycine et de vinblastine avec ou sans cisplatine. Il a été suggéré que l'hypomagnésémie qui apparaît lors de l'administration de cisplatine peut être un facteur ajouté (bien que non essentiel) associé à cet événement. On ignore toutefois au moment présent si la cause du phénomène de Raynaud dans ces cas est la maladie, un compromis vasculaire sous-jacent, la bléomycine, la vinblastine, l'hypomagnésémie ou une combinaison de ces facteurs.

D'autres effets toxiques rarement signalés sont des anomalies cardiaques, le hoquet, un taux d'amylase sérique élevé et une éruption cutanée. Une alopecie a également été signalée.

Une toxicité locale pour les tissus mous a rarement été signalée à la suite de l'extravasation du cisplatine. L'infiltration des solutions de cisplatine peut entraîner une cellulite, une fibrose et une nécrose tissulaire.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: **Programme Canada Vigilance**
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

LA PRUDENCE DOIT ÊTRE DE MISE POUR ÉVITER UN SURDOSAGE ACCIDENTEL AVEC LE pms-CISPLATIN.

Le surdosage aigu avec ce médicament peut entraîner une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, une surdité, une toxicité oculaire (y compris le détachement de la rétine), une myélosuppression importante, des nausées et des vomissements réfractaires et/ou une névrite. La mort peut également résulter d'un surdosage.

Aucun antidote éprouvé n'a été établi pour le surdosage de cisplatine. L'hémodialyse, même lorsqu'elle est entreprise pendant plusieurs heures après le surdosage, semble avoir un effet très limité sur l'élimination du platine de l'organisme en raison du niveau rapide et élevé de fixation protéinique du cisplatine. La prise en charge du surdosage doit comprendre des mesures de soutien général pour soutenir le patient tout au long de l'éventuelle période de toxicité. Les patients doivent être surveillés pendant 3 à 4 semaines en cas de toxicité retardée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de pms-CISPLATIN chez les adultes et les enfants la prenant en monothérapie est de 50 à 75 mg/m² en une seule dose par voie intraveineuse toutes les 3 à 4 semaines ou 15 à 20 mg/m² par jour par voie intraveineuse pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines.

Un cycle de répétition de pms-CISPLATIN ne doit pas être administré jusqu'à ce que le taux de créatinine sérique soit inférieur à 1,5 mg/100 ml et/ou que le taux d'azote uréique du sang soit inférieur à 25 mg/100 ml. Un cycle de répétition ne doit pas être administré tant que les éléments figurés du sang en circulation ne sont pas à un niveau acceptable (plaquettes $\geq 100\ 000$ cellules/mm³, leucocytes $\geq 4\ 000$ cellules/mm³). Aucune dose supplémentaire de pms-CISPLATIN ne doit être donnée avant qu'une analyse audiométrique n'indique que l'acuité auditive est à l'intérieur des limites normales.

La dose de pms-CISPLATIN doit être ajustée en conséquence lorsque le médicament est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments anti-tumoraux.

Une hydratation prétraitement avec 1 à 2 litres de liquide perfusé pendant 8 à 12 heures est recommandée avant une dose de cisplatine. Le médicament est ensuite dilué dans 2 litres de solution saline à ½ ou ⅓ contenant 5 % de dextrose et 37,5 g de mannitol puis perfusé au cours d'une période de 6 à 8 heures. Une hydratation et un débit urinaire adéquats doivent être maintenus pendant les 24 heures qui suivent.

La solution de cisplatine doit être manipulée et préparée soigneusement (voir la section **INSTRUCTIONS SPÉCIALES**). Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, laver immédiatement et soigneusement à l'eau savonneuse. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, rincer soigneusement à l'eau.

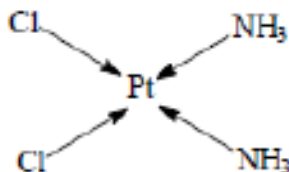
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Cisplatine

Nom chimique : 1) platine, diamminedichloro-(SP-4-2)
2) cis-diamminedichloroplatine

Structure chimique :



Formule moléculaire : Pt N₂H₆Cl₂

Masse moléculaire : 300,0 g/mol

Description : Le cisplatine est un complexe de métaux lourds contenant un atome central de platine entouré de deux atomes de chlore et de deux molécules d'ammoniac à la position cis. Il se présente sous la forme d'une fine poudre jaune et est soluble dans le diméthylacétamide jusqu'à un maximum de 1 %.

Composition : Le pms-CISPLATIN est fourni sous la forme d'une solution stérile contenant 1 mg/ml de cisplatine et 9 mg/ml de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou du l'hydroxyde de sodium sont ajoutés pour ajuster le pH.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Les fioles non ouvertes de pms-CISPLATIN sont conservées à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Ne pas réfrigérer ou congeler les solutions de cisplatine car un précipité se formera. Protéger de la lumière.

Reconstitution

Préparation des solutions intraveineuses

Les aiguilles, les seringues ou les ensembles pour injection IV comportant des composants en aluminium ne doivent pas être utilisés lors de la préparation ou de l'administration de solutions contenant du pms-CISPLATIN. Une interaction se produira entre l'aluminium et le platine du

cisplatine, causant ainsi la formation d'un précipité noir qui sera visible dans la solution reconstituée et une perte d'activité.

Diluer le pms-CISPLATIN préparé dans 2 litres de solution saline à une concentration ½ à ½ de la normale contenant 5 % de dextrose et 37,5 g de mannitol.

La solution de pms-CISPLATIN diluée est adaptée pour la perfusion intraveineuse. Cette solution ne contient pas d'agent de conservation et elle doit être utilisée dans les 24 heures. Toute partie inutilisée doit être jetée après ce délai afin d'éviter les risques de contamination microbienne.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour leur clarté ainsi que la présence de particules en suspension, de précipitation, de décoloration et de fuites avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules en suspension, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

1. La préparation du pms-CISPLATIN doit être effectuée dans une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique – Classe II).
2. Le personnel qui prépare le pms-CISPLATIN doit porter des gants en PVC, des lunettes de sécurité, une blouse jetable et un masque.
3. Toutes les aiguilles, seringues et fioles ainsi que les autres matériaux qui ont été en contact avec le pms-CISPLATIN doivent être séparés et incinérés à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont scellés hermétiquement. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour destruction. Des précautions appropriées doivent être prises dans l'emballage de ce matériel pour le transport.
4. Le personnel régulièrement impliqué dans la préparation et la manipulation du pms-CISPLATIN doit passer des examens hématologiques deux fois par année.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Le pms-CISPLATIN (1,0 mg/ml) est offert sous la forme d'une solution stérile sans agent de conservation dans des fioles en verre à usage unique de 50 mL et 100 mL, contenant respectivement 50 mg et 100 mg de cisplatine (emballage unitaire).

PHARMACOLOGIE

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

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

- 1) Des tumeurs animales transplantables, y compris le carcinosarcome Walker 256, la leucémie ascitique Dunning, le carcinome pulmonaire Lewis, les tumeurs ascitiques Ehrlich, la leucémie P-388, le mélanome B-16 et la tumeur épépendymoblastome implantée intracérébralement chez les souris.
- 2) Les tumeurs primaires induites chimiquement, y compris les tumeurs mammaires induites par 7,12-di-méthylbenzanthracène (DMBA) chez les rats, et le cancer de la vessie induit par N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide (FANFT) chez les souris.
- 3) Le sarcome de Rous induit viralement.

Le cisplatine a montré une activité synergique contre la leucémie L1210 lorsque combinée à d'autres agents chimiothérapeutiques dont la cyclophosphamide, l'ICRF-159, l'ifosfamide, la cytosine arabinoside, l'hydroxyurée, la moutarde phosphoramide, l'azacytidine, le 5-fluorouracile, l'émétine, la doxorubicine et le méthotrexate. Aucune synergie apparente n'a été observée avec le BCNU.

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

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

TOXICOLOGIE

Paramètres toxicologiques du cisplatine

Voie intraveineuse

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

Toxicité aiguë

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

Toxicité subaiguë

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

Les signes toxiques sont disparus dans les deux semaines suivant le traitement, et les chiens et les singes n'ont présenté aucune histopathologie après une période d'observation

de 61 à 129 jours, à l'exception d'un chien ayant montré une atrophie marquée de la glande prostatique et d'un singe ayant montré une néphrite interstitielle possiblement liée au médicament.

Mutagénicité

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

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

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

RÉFÉRENCES

1. Kelman AD et al. An analysis of the modes of binding of antitumor platinum complexes to DNA. *Wadely Med Bull* 1976;7(1):440-448.
2. Litterst CL et al. Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-Diamminodichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* 1976;36:2340-2344.
3. Beck, D.J. and Brubaker, R.R. Mutagenic properties of cis-platinum (II) diamminodichloride in *Escherichia Coli*. *Mutation Res.* 1975;27: 181-189.
4. Fremuth F et al. Chromosome aberrations and radioprotection. *Proc Intern Congr Chemo*(Prague) 1971;2:827-828.
5. Monti-Bragadin C et al. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *ChemBiol Interactions* 1975; 11:469-472.
6. Bruckner, H.W. et al. Chemotherapy of gynecological tumors with platinum II. *J. Clin Hematol Oncol* 1977;7 (2): 619-633.
7. Einhorn, L.H., and Donahue, J.P. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* 1977;117: 65-69.
8. Higby, D.J. et al. Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J.Urol* 1974;112: 100-104.
9. Merrin, C. A New Method to prevent toxicity with high doses of cis-Diammine platinum (Therapeutic efficacy in previously treated widespread and recurrent testicular tumors). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1976;17: 243.
10. Wiltshaw, E. and Kroner, T. Phase II Study of cis-Dichloro-diammineplatinum (II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rep* 1976;60(1): 55-60.
11. Herr HW. Cis-Diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 1980; 123:853-955.
12. Merrin C. Treatment of advanced bladder cancer with cis-Diamminedichloroplatin (II) (NCS119875): A pilot study. *J Urol* 1978; 119:493-495.
13. Monographie du produit CISPLATIN INJECTION, Hospira Healthcare Corporation., Date de préparation: 5 juin 2007, numéro de contrôle: 114555