

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}CISplatine Injectable
Norme Mylan

1,0 mg/mL

(50 mg/50 mL, 100 mg/100 mL)

Solution Injectable

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : Le 30 septembre 2015

N° de contrôle de la présentation : 187885

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CISplatine Injectable
Norme Mylan

1,0 mg/mL

(50 mg/50 mL, 100 mg/100 mL)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

AVERTISSEMENT

LE CISPLATINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT ET IL DEVRAIT ÊTRE UTILISÉ UNIQUEMENT PAR DES MÉDECINS POSSÉDANT DE L'EXPÉRIENCE DANS LES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES ANTICANCÉREUX (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). LES NUMÉRATIONS SANGUINES ET LES TESTS DE FONCTIONS RÉNALE ET HÉPATIQUE DEVRAIENT ÊTRE EFFECTUÉS RÉGULIÈREMENT. CESSER LE MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'UNE BAISSE ANORMALE DE LA MOELLE OSSEUSE OU D'UNE FONCTION RÉNALE OU HÉPATIQUE ANORMALE.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le cisplatine a des propriétés biochimiques similaires à celles des agents alkylants bifonctionnels produisant des liaisons croisées interbrins et intrabrins dans l'ADN. Ceci n'est apparemment pas spécifique au cycle cellulaire.

Pharmacocinétique

À la suite d'une injection de 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, la demi-vie de cisplatine plasmatique est d'environ 30 minutes. Les ratios de cisplatine au platine libre (ultra-filtrable) total dans le plasma varient entre 0,4 et 1,1 après une dose de 100 mg/m².

Le cisplatine ne subit aucune fixation instantanée et réversible aux protéines plasmatiques caractéristiques d'une fixation normale médicament-protéine. Le platine du cisplatine devient, toutefois, fixé aux protéines plasmatiques. Ces complexes sont éliminés lentement avec une demi-vie de 5 jours ou plus.

À la suite des doses de cisplatine de 20 à 120 mg/m², les concentrations de platine sont les plus élevées dans le foie, la prostate et les reins, légèrement inférieures dans la vessie, les muscles, les testicules, le pancréas et la rate, et les plus faibles dans l'intestin, la surrénale, le cœur, les poumons, le cerveau et le cervelet. Le platine est présent dans les tissus pendant une période aussi longue que 180 jours après la dernière administration. À l'exception des tumeurs

intracérébrales, en général les concentrations de platine dans les tumeurs sont légèrement inférieures aux concentrations dans l'organe où est située la tumeur. Différents sites métastatiques dans le même patient peuvent avoir 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 un éventail de doses administrées comme injections en bolus ou 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 dans 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 aucune corrélation étroite entre la clairance rénale du cisplatine ou platine libre (ultra-filtrable) et la clairance de la créatinine. Il existe un potentiel d'accumulation de 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

La CISplatine Injectable, norme Mylan est indiquée comme traitement palliatif, devant être utilisé en association avec d'autres modalités, ou dans le cadre d'un traitement d'association 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 et/ou une chimiothérapie appropriés.

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

La CISplatine Injectable, norme Mylan est contre-indiquée chez les patients avec atteinte rénale et auditive préexistante à moins que, de l'avis du médecin et du patient, les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques.

La CISplatine Injectable, norme Mylan ne devrait pas être utilisée chez les patients atteints de myélosuppression et est contre-indiquée chez les personnes ayant démontré une hypersensibilité

au cisplatine ou à d'autres composés contenant du platine.

Lorsqu'il 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 accrue par les antibiotiques aminoglycosides (voir **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 en quelques minutes de 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 sévères ont été signalées chez des patients traités par de plus fortes doses de cisplatine ou de plus grandes fréquences posologiques que celles qui sont recommandées. Ces neuropathies peuvent être irréversibles et elles prennent la forme de paresthésie dans une distribution en chaussettes et en gants, d'aréflexie et de perte de proprioceptivité et de pallesthésie. Une perte de la fonction motrice a également été signalée.

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

Le cisplatine peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le cisplatine est mutagène dans les bactéries, produit des aberrations chromosomiques dans les cellules animales en culture tissulaire, et est tératogène et embryotoxique chez les souris. On devrait mettre les patientes en garde contre une grossesse. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente devrait 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 l'humain. Dans ces cas, le cisplatine était généralement administré concurremment avec d'autres agents leucémogènes.

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

Le cisplatine a été trouvé pour être associé à des événements thromboemboliques veineux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PRÉCAUTIONS

Le cisplatine devrait être administré sous la surveillance d'un médecin compétent possédant de l'expérience dans l'utilisation du traitement antinéoplasique. Le traitement et les complications ne peuvent être adéquatement pris en charge que si des installations de diagnostic et de traitement adéquates sont immédiatement disponibles.

Le cisplatine produit une néphrotoxicité cumulative qui peut être accrue par les antibiotiques aminoglycosides. Les niveaux de créatinine sérique, d'azote uréique du sang, de clairance de créatinine, de magnésium, de sodium, de potassium et de calcium devraient être mesurés avant d'entreprendre le traitement et avant chaque série subséquente. À la posologie recommandée, le cisplatine ne devrait pas être administré plus souvent qu'une fois toutes les trois à quatre semaines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il est recommandé de procéder, avant le traitement, à une hydratation 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 devraient être pratiqués avant d'entreprendre le traitement et avant chaque dose subséquente du médicament (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les numérations de sang périphérique devraient être surveillées chaque semaine. La fonction hépatique devrait être surveillée périodiquement. Des examens neurologiques devraient également être pratiqués régulièrement (voir **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 de pyridoxine concurremment avec l'altrétamine (hexaméthylmélamine) et le cisplatine a eu un effet défavorable sur la durée de réponse.

Utilisation pendant la grossesse

(voir **MISES EN GARDE**)

Mères qui allaitent

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

Après la reconstitution, la CISplatine Injectable, norme Mylan est physiquement incompatible avec tout nécessaire à perfusion IV, aiguille et seringue contenant de l'aluminium. Une interaction surviendra entre l'aluminium et le platine du cisplatine, causant ainsi un précipité noir qui est visible dans la solution (voir **Préparation de solutions intraveineuses**).

Comme toutes les molécules éventuellement toxiques, la solution de cisplatine devrait être manipulée soigneusement. Des réactions cutanées associées à une exposition accidentelle au cisplatine peuvent survenir. Le port de gants est recommandé. Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, laver immédiatement et soigneusement avec de l'eau savonneuse. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les membranes muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau.

EFFETS INDÉSIRABLES

Cardiovasculaire

Une augmentation significative du risque d'événements thrombo-emboliques veineux a été rapportée chez des patients atteints de tumeurs solides avancées et traités avec le cisplatine par rapport à la chimiothérapie à base de non-cisplatine.

Néphrotoxicité

L'insuffisance rénale cumulative et liée à la dose constitue la principale toxicité 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 et 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 sévère sous l'effet de programmes répétés d'administration du médicament. La fonction rénale doit revenir à la normale avant qu'une autre dose de cisplatine ne puisse être administrée.**

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

Ototoxicité

Une ototoxicité a été observée chez un pourcentage allant jusqu'à 31 % de patients traités par une dose unique de cisplatine, 50 mg/m², et elle se manifeste par un tintement d'oreilles et/ou une perte auditive dans la gamme hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz). Une capacité réduite d'entendre des tonalités normales de conversation peut parfois survenir. Les effets ototoxiques peuvent être plus graves chez les enfants recevant du cisplatine. La perte auditive peut être unilatérale ou bilatérale, a tendance à devenir plus fréquente et grave avec des doses répétées; on a, toutefois, rarement signalé des cas de surdité après la dose initiale de cisplatine. 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 devrait être surveillée soigneusement avant d'entreprendre le traitement et avant les doses subséquentes de cisplatine. Une toxicité vestibulaire a également été signalée.

Hématologiques

Une myélosuppression survient chez 25 à 30 % des patients traités par le cisplatine. Les nadirs de leucocytes et de plaquettes en circulation surviennent entre les jours 18 et 23 (éventail de 7,5 à 45), la plupart des patients étant rétablis au plus tard le jour 39 (éventail 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. Le cisplatine s'est avéré sensibiliser les globules rouges, provoquant parfois une anémie hémolytique à test de Coombs positif. L'incidence, la gravité et l'importance relative de cet effet par rapport à d'autres toxicités hématologiques n'ont pas été établies, mais on devrait songer à un éventuel processus hémolytique pour toute personne qui reçoit du cisplatine et présente une baisse inexplicée d'hémoglobine. La cessation du traitement provoque une rétrocession du processus hémolytique.

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

Gastro-intestinal

Des nausées et des vomissements marqués surviennent chez presque tous les patients traités par le cisplatine, et ils sont parfois si sévères que le médicament doit être arrêté. 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 vomissements, de nausées 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 par le cisplatine.

De la diarrhée a également été signalée.

Hyperuricémie

On a signalé que l'hyperuricémie survient à plus ou moins la même fréquence que les accroissements 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 que l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypophosphatémie surviennent chez les patients traités par le cisplatine, et elles sont probablement liées 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 la cessation 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 par le cisplatine peuvent survenir après un traitement prolongé (4 à 7 mois); cependant, des symptômes neurologiques ont été signalés après une seule dose. Bien que des symptômes et des signes surviennent habituellement pendant le traitement, ils peuvent rarement débiter 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 par le cisplatine devrait cesser dès qu'apparaissent les premiers symptômes. Les 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 de goût et des convulsions ont également été signalées.

Toxicité oculaire

Une névrite optique, un œdème papillaire et une cécité cérébrale 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 le cisplatine arrêté. 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 qui étaient recommandées. La perception altérée des couleurs se manifeste par une perte de discrimination chromatique, particulièrement dans l'axe bleu-jaune. La seule observation à 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 devraient être observés soigneusement à la recherche d'éventuelles réactions de type anaphylactique, et du matériel de soutien et des médicaments devraient être disponibles pour traiter une telle complication.

Hépatique

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

Autres toxicités

Des toxicités vasculaires coïncidant avec l'administration de cisplatine concurremment avec d'autres agents antinéoplasiques ont été signalées dans de rares cas. Les événements sont cliniquement hétérogènes et ils peuvent comprendre l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la microangiopathie thrombotique (syndrome d'urémie hémolytique) ou l'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, 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. Toutefois, on ignore 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 toxicités signalées rarement sont les anomalies cardiaques, le hoquet, l'amylose sérique élevée et l'éruption cutanée. Une alopécie a également été signalée.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

ON DEVRAIT PROCÉDER AVEC PRUDENCE POUR PRÉVENIR LE SURDOSAGE ACCIDENTEL DE CISPLATINE INJECTABLE, NORME MYLAN.

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 significative, des nausées et des vomissements réfractaires et/ou une névrite. Le décès 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 devrait comprendre des mesures de soutien général pour soutenir le patient tout au long de l'éventuelle période de toxicité. Les patients devraient être surveillés pendant 3 à 4 semaines en cas de toxicité retardée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée de CISplatine Injectable, norme Mylan chez les adultes et les enfants lorsqu'elle est utilisée en traitement unique est de 50 à 75 mg/m² comme dose intraveineuse unique toutes les 3 à 4 semaines, ou 15 à 20 mg/m² par voie intraveineuse quotidiennement pendant 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines.

Un cycle additionnel de CISplatine Injectable, norme Mylan ne doit pas être administré tant que la créatinine sérique n'est pas inférieure à 1,5 mg/100 mL et/ou que l'azote uréique du sang n'est pas inférieur à 25 mg/100 mL. Un cycle additionnel ne doit pas être administré tant que les éléments sanguins en circulation ne sont pas à un niveau acceptable (plaquettes \geq 100 000 cellules/mm³, leucocytes \geq 4 000 cellules/mm³). Une dose subséquente de CISplatine Injectable, norme Mylan ne doit pas être administrée tant qu'une analyse audiométrique n'indique pas que l'acuité auditive est dans les limites de la normale.

Lorsqu'elle est employée concurremment avec d'autres médicaments antitumoraux, la dose de CISplatine Injectable, norme Mylan devrait être ajustée de manière appropriée.

L'hydratation prétraitement à l'aide de 1 à 2 L de liquide perfusé pendant 8 à 12 heures avant une dose de cisplatine est recommandée. Le médicament est ensuite dilué dans 2 litres de dextrose 5 % dans 1/2 ou 1/3 de solution saline normale contenant 37,5 g de mannitol, et perfusée sur une période de 6 à 8 heures. Une hydratation et un débit urinaire adéquats doivent être maintenus au cours de la période de 24 heures qui suit.

Des précautions devraient être prises lors de la manipulation et de la préparation de la solution de cisplatine (voir **INSTRUCTIONS SPÉCIALES**). Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, laver immédiatement et soigneusement avec de l'eau et du savon. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les membranes muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau.

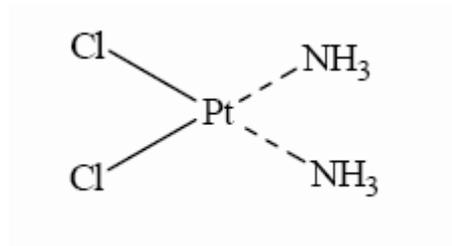
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Cisplatine

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

Structure développée :



Formule moléculaire : Pt N₂H₆Cl₂

Masse moléculaire : 300,06

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

Composition : La CISplatine Injectable, norme Mylan est offerte sous forme de solution stérile, contenant 1 mg/mL de cisplatine avec 9 mg/mL de chlorure de sodium et d'hydroxyde de sodium dans de l'eau pour injection. L'acide chlorhydrique est ajouté pour ajuster le pH.

Stabilité et recommandations de conservation :

Les fioles intactes de CISplatine Injectable, norme Mylan se conservent à la température ambiante, entre 15 et 25 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler les solutions de cisplatine car un précipité se formera. Protéger de la lumière.

Reconstitution

Préparation des solutions intraveineuses

Les aiguilles, seringues ou nécessaires à perfusion intraveineuse comportant des composants en aluminium ne devraient pas être utilisés dans la préparation ou l'administration des solutions de CISplatine Injectable, norme Mylan. Une interaction se produira entre l'aluminium et le platine du cisplatine, causant ainsi la formation d'un précipité noir, qui est visible dans la solution reconstituée, et une perte d'activité.

Diluer la CISplatine Injectable, norme Mylan préparée dans 2 litres de dextrose 5 % dans une moitié ou un tiers de solution saline normale, contenant 37,5 g de mannitol.

La solution de CISplatine Injectable, norme Mylan diluée convient à une perfusion intraveineuse. Cette solution ne contient aucun agent de conservation et elle devrait être utilisée dans un délai de 24 heures. Toute partie inutilisée devrait être jetée après ce moment afin d'éviter un risque de contamination microbienne.

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

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

1. La CISplatine Injectable, norme Mylan doit être préparée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique – classe II).
2. Les employés préparant la CISplatine Injectable, norme Mylan doivent porter des gants en CPV, des lunettes de sécurité, des sarraus jetables et des masques.
3. L'ensemble des aiguilles, seringues, fioles et autre matériel qui sont entrés en contact avec la CISplatine Injectable, norme Mylan doivent être isolés et incinérés à une température de 1 000°C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont scellés hermétiquement. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui les détruira. Des précautions appropriées doivent être prises lors de l'emballage de ce matériel à des fins de transport.
4. Les employés qui participent régulièrement à la préparation et au maniement de la CISplatine Injectable, norme Mylan devraient passer des examens sanguins semestriels.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

La CISplatine Injectable, norme Mylan (1,0 mg/mL) est offerte sous forme de solution stérile sans agent de conservation dans des fioles en verre ambré à usage unique de 50 mL et 100 mL, contenant respectivement 50 mg et 100 mg de cisplatine (emballages individuels).

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 épédyblastome implantée intracérébralement chez les souris.
- (2) Les tumeurs primaires induites chimiquement, y compris les tumeurs mammaires induites par 7,12-di-méthylbenzantracène (DMBA) chez les rats, et le cancer de la vessie induit par N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide (FANFT) chez les souris.
- (3) Le sarcome de Rous induit viralemment.

Le cisplatine a montré une activité synergique contre la leucémie L1210 lorsque combinée à d'autres agents chimiothérapeutiques dont la cyclophosphamide, l'ICRF-159, l'ifosfamide, la cytosine 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 quatre 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 entérocolite 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 entérocolite grave ou une colite, une atrophie grave des tissus lymphoïdes et une hypoplasie modérée à grave de la moelle osseuse. L'un des deux singes présentait également une néphrose 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.

Mutagenicité

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

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

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

RÉFÉRENCES

1. Kelman AD et al. An analysis of the modes of binding of antitumor platinum complexes to DNA. *Wadely Med Bull* 1976;7(1):440-448.
2. Litterst CL et al. Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-Diamminodichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* 1976;36:2340-2344.
3. Beck, D.J. and Brubaker, R.R. Mutagenic properties of cis-platinum (II) diamminodichloride in *Escherichia Coli*. *Mutation Res.* 1975;27: 181-189.
4. Fremuth F et al. Chromosome aberrations and radioprotection. *Proc Intern Congr Chemo*(Prague) 1971;2:827-828.
5. Monti-Bragadin C et al. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *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. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al: Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30: 4416 - 4426, 2012

14. Cisplatin Injection, BP (1.0 mg/mL) – Product Monograph. Hospira HealthCare Corporation, Saint-Laurent, QC. Control # 182301, le 23 juillet 2015.