

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CARBOPLATINE INJECTABLE BP
(carboplatine injectable)

Solution stérile

10 mg/mL
(50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg de carboplatine par flacon)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision :
31 décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 220607

Pr CARBOPLATINE INJECTABLE BP
(carboplatine injectable)

Solution stérile

10 mg/mL
(50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg de carboplatine par flacon)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT : LE CARBOPLATINE INJECTABLE BP EST UN MÉDICAMENT PUISSANT ET NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE (*VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES TESTS DES FONCTIONS RÉNALE ET HÉPATIQUE DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉS RÉGULIÈREMENT. CESSER L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT EN PRÉSENCE DE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE OU RÉNALE.

MODE D'ACTION

Le carboplatine est un analogue de synthèse du cisplatine. Comme le cisplatine, le carboplatine interfère avec les liaisons intercaténares et intracaténares de l'ADN des cellules exposées au carboplatine. Il y a corrélation entre la réactivité de l'ADN et la cytotoxicité.

Chez l'homme, on observe une relation linéaire entre la dose de carboplatine administrée et les concentrations plasmatiques en platine ultrafiltrable libre et total.

La relation entre la dose et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (platine total) en fonction du temps est linéaire.

On n'a pas constaté d'accumulation de platine dans le plasma après une administration répétée durant quatre jours consécutifs.

Chez l'homme, après l'administration de carboplatine, les demi-vies d'élimination terminales du platine ultrafiltrable libre et du carboplatine sont respectivement d'environ 6 heures et 1,5 heure. Durant la phase initiale, la plus grande partie du platine ultrafiltrable libre est présente sous forme de carboplatine. La demi-vie terminale du platine plasmatique total est de 24 heures. Environ 87 % du platine plasmatique se lie aux protéines dans les 24 heures qui suivent l'administration du médicament. Le carboplatine est excrété principalement dans l'urine où l'on

retrouve, dans les 24 heures, environ 70 % du platine administré. Le médicament est excrété en majeure partie au cours des 6 premières heures.

L'excrétion du carboplatine s'effectue par filtration glomérulaire. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, l'aire sous la courbe du platine total est plus élevée; une réduction de la posologie est donc recommandée (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

INDICATIONS

Carboplatine injectable BP est indiqué pour le traitement du cancer ovarien d'origine épithéliale, en première intention, et en seconde intention après l'échec d'autres traitements.

CONTRE-INDICATIONS

Carboplatine injectable BP est contre-indiqué en cas de :

1. Dépression médullaire sévère.
2. Insuffisance rénale préexistante sévère. Un ajustement de la dose peut permettre l'usage du carboplatine en présence d'une insuffisance rénale légère (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).
3. Antécédents de réactions allergiques sévères au carboplatine ou à d'autres produits renfermant du platine. Les patients allergiques au mannitol peuvent recevoir Carboplatine injectable BP.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **Carboplatine injectable BP est un médicament hautement toxique ayant une marge thérapeutique étroite; il est peu probable que son effet thérapeutique ne s'accompagne pas de signes de toxicité.**
- **Infections graves, parfois mortelles, après l'administration de vaccins à virus vivants ou à virus vivants atténués à des patients sous carboplatine (*voir PRÉCAUTIONS*).**
- **Des réactions d'hypersensibilité, parfois mortelles, ont été signalées et pourraient survenir dans les minutes qui suivent l'administration de Carboplatine injectable BP (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).**
- **La dépression médullaire est liée à la dose et peut être sévère, entraînant une infection ou un saignement. L'anémie peut être cumulative et nécessiter une transfusion. Les vomissements sont un autre effet secondaire fréquent associé au médicament (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).**
- **Maladie veino-occlusive mortelle (*voir MISES EN GARDE*).**

- **Anémie hémolytique mortelle (voir MISES EN GARDE).**
- **Syndrome hémolytique et urémique mortel (voir MISES EN GARDE).**

MISES EN GARDE

La dépression médullaire causée par le carboplatine est étroitement liée à la clairance rénale du médicament. Chez les patients dont la fonction rénale est anormale ou chez ceux qui reçoivent en concomitance d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, il y a un risque accru de dépression médullaire sévère et prolongée, en particulier de thrombocytopénie. Le traitement des effets toxiques hématologiques sévères peut passer par des soins de soutien, l'administration d'agents anti-infectieux si l'infection se complique, la transfusion de produits sanguins, une autogreffe de moelle osseuse de secours, une greffe de cellules souches périphériques et l'administration d'agents hématopoïétiques (facteurs stimulant la croissance des granulocytes).

Une anémie hémolytique avec anticorps sériques d'origine médicamenteuse a été signalée chez des patients traités par le carboplatine. Cette réaction peut être mortelle. En présence d'une hémolyse inexpliquée, on doit envisager l'abandon du traitement et des analyses sérologiques spécialisées.

La fréquence, la gravité et la durée de la toxicité sont susceptibles d'être plus importantes chez les patients ayant reçu antérieurement un traitement antinéoplasique intensif, ainsi que chez les patients dont l'état général est médiocre ou qui sont âgés de plus de 65 ans.

La fonction rénale doit être évaluée avant, pendant et après le traitement. Il faut effectuer de fréquentes numérations globulaires périphériques (incluant numération plaquettaire, formule leucocytaire et dosage de l'hémoglobine) pendant et après le traitement. Lorsque le carboplatine est administré en association avec d'autres médicaments myélo-dépressifs, il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose et/ou la fréquence d'administration du carboplatine, afin de réduire au minimum le risque d'effets myélo-dépressifs additifs. Des transfusions d'appoint pourraient se révéler nécessaires chez les patients souffrant de dépression médullaire sévère.

Dans la plupart des cas, l'intervalle entre les cures de carboplatine ne doit pas être inférieur à un mois, afin de pouvoir s'assurer que le nadir des numérations sanguines a été atteint et que le niveau de récupération est satisfaisant.

Des cas de maladie veino-occlusive, y compris des cas de maladie veino-occlusive hépatique, ont été signalés. Certains ont été mortels. Il faut surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme d'occlusion vasculaire et de thromboembolie.

Des cas d'encéphalopathie ont été signalés chez des patients ayant reçu antérieurement un traitement antinéoplasique intensif. Il faut surveiller les patients afin de détecter l'apparition de signes et de symptômes neurologiques, notamment l'altération de l'état mental.

Le syndrome hémolytique et urémique est un effet indésirable potentiellement mortel. Le traitement par le carboplatine doit être interrompu dès les premiers signes d'anémie hémolytique

micro-angiopathique, comme une chute rapide du taux d'hémoglobine accompagnée d'une thrombocytopenie, et d'une élévation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'azote uréique du sang ou de la lactico-déshydrogénase (LDH). L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible après l'arrêt du traitement, et la dialyse pourrait s'imposer.

Des cas de leucémie promyélocytaire aiguë et de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë ont été signalés plusieurs années après le traitement par le carboplatine et d'autres traitements anticancéreux.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique aux composés du platine, il faut surveiller l'apparition de symptômes d'allergie. En cas de réaction anaphylactoïde au carboplatine, on doit interrompre immédiatement la perfusion et instaurer un traitement symptomatique approprié.

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux infections : L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques comme le carboplatine peut entraîner des infections graves, parfois mortelles. Ces vaccins sont à proscrire chez les patients sous carboplatine. Les vaccins à virus inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas.

Les patients exposés à un risque élevé de syndrome de lyse tumorale, tels que ceux qui présentent une tumeur fortement proliférative, une importante charge tumorale et une grande sensibilité aux agents cytotoxiques, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et des mesures de précaution appropriées.

Carboplatine injectable BP ne doit être administré que sous la surveillance de médecins qualifiés et expérimentés dans l'emploi d'agents chimiothérapeutiques. Les installations diagnostiques et thérapeutiques appropriées devraient être accessibles afin de permettre l'administration adéquate du traitement et la prise en charge des complications possibles.

Il faut surveiller de près les numérations globulaires périphériques ainsi que la fonction rénale. Des numérations globulaires doivent être effectuées avant le traitement par le carboplatine, puis toutes les semaines, afin de suivre le nadir hématologique et d'adapter la posologie en conséquence. Les taux de leucocytes et de plaquettes les plus faibles sont observés, respectivement, entre le 14^e et le 28^e jour et entre le 14^e et le 21^e jour après le traitement initial. La diminution de la numération plaquettaire est plus marquée chez les patients ayant suivi une chimiothérapie myélo-dépressive intensive que chez les patients non traités. Si le nombre de leucocytes baisse au-dessous de 2000 cellules/mm³ ou le nombre de plaquettes, au-dessous de 50 000 cellules/mm³, on doit envisager d'interrompre le traitement par le carboplatine jusqu'au rétablissement de la moelle osseuse, soit habituellement après 5 ou 6 semaines.

Une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement peut être nécessaire en présence d'une altération sévère de la fonction rénale. Habituellement, la toxicité rénale n'est pas un facteur limitant la dose chez les patients traités par le carboplatine. Elle n'exige pas non plus une hydratation préalable et postérieure au traitement. On peut toutefois observer chez environ 25 % des patients une diminution de la clairance de la créatinine en deçà de 60 mL/min, et moins fréquemment, une élévation de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang peut être observée chez les patients ayant eu des manifestations de néphrotoxicité imputables à un traitement par le cisplatine.

Les réactions de neurotoxicité, telles une paresthésie et une diminution des réflexes tendineux profonds, et d'ototoxicité se rencontrent plus fréquemment chez les patients ayant déjà reçu un traitement par le cisplatine. Il faut donc effectuer des évaluations neurologiques et une évaluation de l'acuité auditive à intervalles réguliers.

Le carboplatine entraîne des vomissements. La fréquence et la gravité des vomissements peuvent être atténuées grâce à un traitement préalable par un antiémétique.

Contraception : On sait d'après les épreuves *in vitro* que le carboplatine est mutagène. On recommande donc aux patients aptes à procréer qui sont traités par le carboplatine d'avoir recours à une méthode contraceptive adéquate.

Grossesse : Des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés chez des rates ayant reçu le carboplatine. L'innocuité durant la grossesse chez l'humain n'ayant pas été établie, l'usage du carboplatine durant la grossesse n'est pas recommandé.

Si la patiente utilise le médicament pendant la grossesse ou si elle devient enceinte pendant le traitement par le carboplatine, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé. On doit recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant le traitement par le carboplatine.

Allaitement : On ignore si le carboplatine est excrété dans le lait maternel. Pour éviter des effets néfastes chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé durant un traitement par le carboplatine.

Personnes âgées : Chez les patients âgés de 65 ans et plus, un ajustement de la posologie, au moment de la première cure ou des cures subséquentes, peut s'avérer nécessaire selon l'état général du patient.

Patients présentant une insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il est nécessaire, pour un usage optimal du carboplatine, d'ajuster la posologie et d'exercer une surveillance fréquente des nadirs hématologiques et de la fonction rénale.

Enfants : En raison de l'insuffisance des données relatives à l'utilisation du carboplatine chez les enfants, on ne peut formuler aucune recommandation posologique pour cette population de patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions : Les dispositifs de perfusion intraveineuse ainsi que les aiguilles, les seringues et les cathéters renfermant de l'aluminium ne devraient pas servir à la préparation ou à l'administration des solutions de Carboplatine injectable BP, car le platine contenu dans le carboplatine peut réagir avec l'aluminium et former un précipité noir.

Un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques risque d'augmenter ou d'exacerber la toxicité résultant des variations de la clairance rénale provoquées par le carboplatine.

Lorsque le carboplatine est administré en association avec d'autres médicaments myélo-dépressifs, il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose ou la fréquence d'administration du carboplatine, afin de réduire au minimum le risque d'effets myélo-dépressifs additifs.

EFFETS INDÉSIRABLES

La dépression médullaire est le facteur de toxicité limitant la dose de Carboplatine injectable BP. Elle est habituellement réversible et non cumulative lorsque le carboplatine est utilisé en monothérapie selon les schémas posologiques recommandés. Les effets indésirables suivants ont été observés :

Électrolytes sériques : Diminutions des taux sériques de magnésium (37 %), de potassium (16 %) et de calcium (5 %) n'ayant pas causé de symptômes cliniques. Des cas d'hyponatrémie, parfois d'issue fatale, ont également été signalés.

Fonction hépatique : Augmentation de la phosphatase alcaline (36 %), de l'AST (SGOT, 15 %), de l'ALT (SGPT, 16 %), et de la bilirubine totale (4 %). La hausse des enzymes hépatiques s'est avérée transitoire dans la majorité des cas.

Fonction rénale et troubles urinaires : Syndrome hémolytique et urémique, diminution de la clairance de la créatinine (25 %), augmentation de l'acide urique (25 %), de l'azote uréique du sang (16 %) et de la créatinine sérique (7 %).

Néoplasmes (bénins, malins et non précisés) : On a signalé de rares cas de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique, parfois d'issue fatale, chez des patients traités par le carboplatine, principalement lorsque celui-ci était administré en association avec d'autres agents leucémogènes.

Organes des sens : Diminution subclinique de l'acuité auditive décelée à l'audiogramme aux fréquences élevées (entre 4000 et 8000 Hz) chez 15 % des patients et ototoxicité clinique se manifestant généralement par l'acouphène chez 1 % des patients. Chez les patients présentant une diminution de l'ouïe consécutive à un traitement antérieur par le cisplatine, l'atteinte auditive peut persister ou s'aggraver. Une anomalie de la vision, comme une cécité transitoire (pouvant aller jusqu'à la perte totale de la perception de la lumière et des couleurs), ou d'autres troubles de

la vue peuvent survenir chez les patients traités par le carboplatine. L'amélioration et/ou le rétablissement total de la vision surviennent habituellement quelques semaines après l'arrêt du traitement. Des cas de cécité d'origine corticale ont été signalés chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui recevaient une dose élevée de carboplatine.

Réactions allergiques et troubles du système immunitaire : Dans moins de 2 % des cas, on constate des réactions comparables à celles qui sont observées après l'administration de cisplatine, telles qu'éruptions érythémateuses, fièvre, prurit, hypotension et bronchospasme. Aucune réaction croisée n'a toutefois été observée entre le cisplatine et le carboplatine. Des réactions d'hypersensibilité, parfois mortelles, peuvent survenir quelques minutes après l'administration intraveineuse de carboplatine.

Système gastro-intestinal : Nausées accompagnées de vomissements (53 %), nausées seules (25 %), diarrhée (6 %), constipation (3 %). Les nausées et les vomissements se produisent généralement de 6 à 12 heures après l'administration de carboplatine et disparaissent dans les 24 heures. Ces réactions peuvent être rapidement maîtrisées (ou prévenues) par l'administration d'antiémétiques. On a signalé d'autres effets gastro-intestinaux, tels que des douleurs abdominales (parfois mortelles).

Système hématologique : Leucopénie (55 %), thrombocytopénie (32 %), anémie (59 %), saignements (6 %). Une anémie hémolytique avec anticorps sériques d'origine médicamenteuse a été signalée chez des patients traités par le carboplatine (*voir MISES EN GARDE*). Il faut pratiquer des transfusions chez environ un cinquième des patients. Des cas de neutropénie, parfois d'issue fatale, ont été signalés.

Système nerveux central : Neuropathies périphériques (6 %), dysgueusie (< 1 %). Les paresthésies présentes avant le début du traitement par le carboplatine, particulièrement si elles ont été causées par un traitement antérieur par le cisplatine, peuvent persister ou s'aggraver (*voir PRÉCAUTIONS*). Des cas d'encéphalopathie ont aussi été signalés (*voir MISES EN GARDE*).

Système vasculaire : Des cas de maladie veino-occlusive, y compris des cas de maladie veino-occlusive hépatique, ont été signalés. Certains ont été mortels (*voir MISES EN GARDE*).

Troubles cardiaques : On a signalé des cas isolés d'événements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, embolie) de même que d'accidents vasculaires cérébraux dont l'issue a été fatale chez moins de 1 % des patients.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Une dermatite exfoliative peut survenir dans de rares cas. Des cas d'urticaire, parfois d'issue fatale, ont aussi été associés au carboplatine. Le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et l'érythème polymorphe ont aussi été signalés.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Alopécie (2 %), syndrome d'allure grippale (1 %), réaction au point d'injection (< 1 %). Une inflammation des muqueuses a été signalée. Des cas d'asthénie, parfois d'issue fatale, ont aussi été signalés.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : On a signalé des cas de myalgie/d'arthralgie, parfois d'issue fatale.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

On n'a observé aucun cas de surdosage au carboplatine. Le cas échéant, on devrait instaurer un traitement symptomatique pour maîtriser les complications relatives à la dépression médullaire et à l'insuffisance rénale ou hépatique. Le décès peut survenir.

Les signes et les symptômes de surdosage doivent être pris en charge par des mesures de soutien comprenant l'hémodialyse. Dans les cas de doses allant jusqu'à 1600 mg/m², les rapports indiquent que les patients étaient très mal en point, et souffraient de diarrhée et d'alopécie. L'usage de doses supérieures aux doses recommandées de carboplatine a été associé à une perte de vision, particulièrement chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

Chez les adultes n'ayant reçu aucun traitement antérieur et dont la fonction rénale est normale, la posologie recommandée est de 400 mg/m² en une seule perfusion intraveineuse administrée en 15 à 60 minutes. Le traitement ne doit pas être répété avant quatre semaines.

La dose d'attaque doit être réduite de 20 à 25 % chez les patients qui présentent des facteurs de risque tels que des antécédents de traitements myélo-dépressifs et un état fonctionnel très altéré. Chez les patients âgés, l'adaptation de la posologie, au début et par la suite, peut s'avérer nécessaire selon l'état physique du patient.

Il est recommandé de déterminer le nadir hématologique par des numérations sanguines hebdomadaires au cours des premières cures de carboplatine en vue de l'ajustement ultérieur de la posologie.

Patients présentant une insuffisance rénale

Une surveillance fréquente des nadirs hématologiques et de la fonction rénale est recommandée.

Posologie suggérée en fonction de la clairance de la créatinine :

| CLAIRANCE DE LA CRÉATININE | DOSE DE CARBOPLATINE |
|----------------------------|-----------------------|
| > 40 mL/min | 400 mg/m ² |
| 20-39 mL/min | 250 mg/m ² |
| 0-19 mL/min | 150 mg/m ² |

Enfants

En raison de données insuffisantes relativement à l'utilisation du carboplatine chez les enfants, on ne peut formuler aucune recommandation posologique pour cette population de patients.

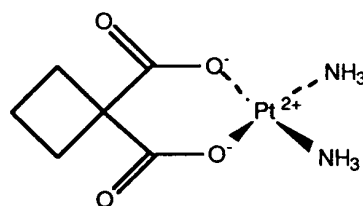
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Carboplatine

Dénominations chimiques : (1) Platine, diammine {1,1-cyclobutanedicarboxylato (2-)-O,O'}-, (SP-4-2)
(2) cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_6H_{12}N_2O_4Pt$

Poids moléculaire : 371,28

Description : Le carboplatine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, soluble dans l'eau à des concentrations inférieures à 15 mg/mL. Il est pratiquement insoluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone, l'acétonitrile et le diméthylacétamide. Le pH d'une solution de carboplatine 1,0 % p/v dans de l'eau est compris entre 5,5 et 7,5.

Médicament

Composition : Carboplatine injectable BP est offert en solution à 10 mg/mL dans de l'eau stérile pour préparations injectables **sans agent de conservation.**

Entreposage et stabilité

Carboplatine injectable BP doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel.

Le produit est offert en flacon ONCO-TAIN^{MD} (flacon de verre transparent pourvu d'une gaine de plastique polytéraphthalate d'éthylène transparente) destiné à protéger du bris. Il est recommandé de conserver le flacon dans son carton d'origine jusqu'au moment de l'emploi.

Il faut bien examiner le flacon de Carboplatine injectable BP afin de déceler tout bris ou toute fuite. En cas de bris ou de fuites, ne pas utiliser le produit. Incinérer le produit dans son emballage non ouvert.

Lorsque les circonstances s'y prêtent, il faut examiner les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, ou d'un précipité. Ne pas utiliser le flacon si la solution contient des particules visibles.

Dilution pour les perfusions intraveineuses

Carboplatine injectable BP peut être dilué avec une solution de dextrose à 5 % injectable ou de chlorure de sodium à 0,9 % injectable. On obtient ainsi des solutions contenant approximativement 0,3 mg/mL, 0,5 mg/mL et 2,0 mg/mL de carboplatine.

Les solutions diluées de Carboplatine injectable BP sont stables pendant 24 heures si on les conserve dans des contenants en verre ou en plastique, à l'abri ou non de la lumière. Jeter toute portion inutilisée dans les 24 heures.

Diluées selon les directives avec une solution de dextrose à 5 % injectable ou de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, les solutions de Carboplatine injectable BP restent stables pendant 48 heures à partir de la dilution initiale, lorsqu'elles sont réfrigérées. Après ce délai, jeter toute portion inutilisée.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION

La préparation de Carboplatine injectable BP doit être effectuée par des professionnels ayant reçu la formation nécessaire à la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques.

Le personnel qui effectue ces opérations doit porter l'équipement de protection approprié (vêtements de protection, gants, masque et lunettes de protection).

Le personnel qui prépare et manipule régulièrement le carboplatine doit subir des analyses de sang deux fois par an.

En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver la surface touchée à l'aide de grandes quantités d'eau ou de solution physiologique salée.

On peut utiliser une crème douce pour le traitement de démangeaisons cutanées passagères. Si les yeux sont touchés, consulter un médecin.

Si le produit a été renversé, le personnel portant des vêtements de protection doit éponger le produit. La surface doit être rincée deux fois à l'eau et toutes les solutions, les vêtements contaminés et les éponges doivent être placés dans un sac en plastique scellé. Jeter le sac selon la procédure décrite ci-dessous.

Placer les seringues, contenants, matériaux absorbants, solutions et pièces ayant été en contact avec le carboplatine, dans un sac en plastique épais ou dans un autre contenant étanche. Incinérer à une température de 1000 °C. Les contenants hermétiquement fermés peuvent exploser.

PRÉSENTATIONS

Carboplatine injectable BP à 10 mg/mL se présente sous forme de solution aqueuse stérile pour l'administration intraveineuse. Le produit est offert en flacons de verre transparent de 5 mL, 15 mL, 45 mL et 60 mL recouverts d'une gaine en plastique transparent ONCO-TAIN^{MD}. Chaque flacon à usage unique est emballé en carton individuel. Carboplatine injectable BP est exempt de latex, et la solution ne contient pas d'agent de conservation.

Chaque mL contient 10 mg de carboplatine dans de l'eau pour préparations injectables.

PHARMACOLOGIE

In vitro, le carboplatine a montré une légère activité cytotoxique contre les lignées cellulaires colorectales C26, pulmonaires M109, colorectales RCA et, à un degré moindre, contre les mélanomes B16-F10 et les lignées cellulaires colorectales Moser et nasopharyngées KB. Lorsque le carboplatine a été testé contre les lignées cellulaires d'adénocarcinomes pancréatiques humains et de hamster, il a montré une activité contre les lignées cellulaires COLO 357, WD Pa Ca et PD Pa Ca ainsi que contre les cellules d'hépatomes de Novikoff. Le carboplatine a montré une activité contre la lignée cellulaire humaine du cancer de l'ovaire sensible au cisplatine (NCI-H2780) lors d'une exposition prolongée.

In vivo, le carboplatine a montré une activité antinéoplasique contre les tumeurs suivantes : mélanome B16, carcinome du côlon C26, carcinome du côlon C38, sarcome des cellules réticulées M5076, carcinome pulmonaire de Lewis, L1210/CDDP, leucémie murine P388, leucémie murine P388/CDDP, plasmocytome ADJ/PC6A, sarcome de Yoshida, CD8F et les tumeurs mammaires et xéno-mammaires MX1.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë et subaiguë

La DL₁₀, DL₅₀ et DL₉₀ ont été déterminées chez les rongeurs (tableau 1).

Tableau 1. Toxicité du carboplatine chez les rats et les souris

| Létalité | Souris, CDF ₁ (M et F) | | | | Rats, F344 (M) | | Rats, Sprague-Dawley (M et F) | |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------|---------------------------|----------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | Dose unique | | 5 doses/jour | | Dose unique | | Dose unique | |
| | mg/kg | (mg/m ²) | mg/kg | (mg/m ² /jour) | mg/kg | (mg/m ²) | mg/kg | (mg/m ²) |
| DL ₁₀ | 122,9 | (369) | 37,7 | (113) | 52,5 | (313) | 83,6 | (502) |
| DL ₅₀ | 149,5 | (448) | 46,3 | (139) | 60,9 | (365) | 102,0 | (613) |
| DL ₉₀ | 181,7 | (545) | 56,9 | (171) | 70,9 | (425) | 124,8 | (749) |

Les études de toxicité réalisées chez la souris ont démontré que le carboplatine possède une marge de sécurité étroite, comme dans le cas de nombreux agents anticancéreux. Le carboplatine exerce principalement son effet toxique sur les cellules se divisant et se renouvelant rapidement dans les systèmes immunitaire, digestif, hématopoïétique et reproducteur (par ordre de fréquence). La nécrose de la muqueuse du côlon était corrélée avec des signes cliniques de détresse gastro-intestinale, incluant de l'anorexie, de l'adipsie, une perte de poids corporel et une diarrhée sanglante. L'hyperplasie hématopoïétique de la moelle osseuse était reflétée par des modifications hématologiques telles qu'une diminution du nombre de réticulocytes et, possiblement, de lymphocytes. À des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour administrées en une dose unique et en 5 doses consécutives par jour, les signes cliniques observés étaient réversibles, comme la plupart des modifications hématologiques et des lésions pathologiques après 29 (dans l'étude de dose unique) et 33 jours (dans l'étude de 5 doses par jour).

L'administration de doses uniques de carboplatine à des rats, à l'intérieur de la gamme de doses intraveineuses de 40 à 80 mg/kg, a légèrement augmenté les valeurs de l'azote uréique sanguin au 10^e jour, mais, contrairement au cisplatine, n'a causé aucun autre signe de toxicité rénale. Le médicament a produit une diminution de l'hématocrite et du nombre de leucocytes en plus d'une anémie prononcée, une neutropénie reliée à la dose et une élévation marquée du rapport des cellules myéloïdes et érythroïdes (M:E). Contrairement au cisplatine, le carboplatine n'a causé aucune toxicité gastro-intestinale ou destruction de lymphocytes.

La plus faible dose intraveineuse causant des vomissements chez le chien était de 624 mg/m² (31,2 mg/kg). Le nombre de leucocytes et de plaquettes étaient constamment diminués chez les chiens recevant du carboplatine à des doses équivalentes à la moitié de la plus faible dose émétogène. Ces changements hématologiques étaient corroborés par une hypocellularité légère à marquée de la moelle osseuse prélevée de ces chiens. Le carboplatine a causé des lésions rénales

aux doses équivalentes à 75 % de la plus faible dose émétogène. Les chiennes ont montré une diminution modérée de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes. Il semble s'agir d'une réponse liée au sexe.

Les chiens chez qui on a administré 5 doses intraveineuses quotidiennes jusqu'à 12,0 mg/kg de carboplatine ont présenté des vomissements, de l'anorexie et de la diarrhée ou des selles molles et, pour les doses de 1,5 mg/kg/jour, une leucopénie. À des doses de 3,0 mg/kg/jour, une réticulopénie, une thrombocytopénie et une légère diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes ont également été observées. De plus, à des doses de 6,0 et 12 mg/kg/jour, de la diarrhée, des selles contenant du sang, de la bile ou du mucus, de l'anorexie et une perte de poids corporel, une vacuolisation hépatocellulaire périportale modérée ainsi qu'une nécrose tubulaire rénale légère à modérée ont été observées. Les lésions gastro-intestinales incluaient une dégradation des cellules épithéliales cryptiques, une déplétion lymphoïde des plaques de Peyer et, à un degré moindre, une ulcération et une érosion des muqueuses. Une hypocellularité de la moelle osseuse et des rapports M:E élevés ont été observés. Une congestion centrolobulaire, une atrophie ovarienne marquée et une augmentation significative de l'azote uréique sanguin et de l'ALAT ont été observées chez les femelles.

RÉFÉRENCES

Préclinique

1. Mong, S. *et al.* Effects of second-generation platinum analogs on isolated PM-2 DNA and their cytotoxicity *in vitro* and *in vivo*. 1980. *Cancer Res.* 40: 3318
2. Micetich, K.C., Barnes, D. and Erickson, L.C. A comparative study of the cytotoxicity and DNA-damaging effects of cis(diammine) (1, 1-cyclobutanedicarboxylato) -platinum (II) and cis-diamminedichloroplatinum (II) on L1210 cells. 1985. *Cancer Res.* 45: 4043.
3. Roos, I.A.G. *et al.* Studies on the mechanism of action of four anti-tumour platinum drugs. 1985. *Proc. AACR.* 26: 259. No. 1023.
4. Niell, H.B. *et al.* The activity of two platinum analogs in murine bladder cancer. 1984. *AACR. Résumé n° 1288:325.*
5. Kyriazis, A.P. *et al.* Response of nude mouse-grown human urothelial cancer to cis-diammine-dichloroplatinum(II), diammine [1, 1-cyclobutanedicarboxylato (2) -0, 0 ' -platinum], and mitoguazone dihydrochloride. 1985. *Cancer Res.* 45: 2012.
6. Connors, T.A., Cleare, M.J. & Harrap, M.J. Structure-activity relationships of the antitumour platinum coordination complexes. 1979. *Cancer Treat. Rep.* 63: 1499.
7. Lelieveld, P. *et al.* Preclinical studies on toxicity, antitumour activity and pharmacokinetics of cisplatin and three recently developed derivatives. 1984. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20: 1087.
8. Prestakyo, A.W. *et al.* Antileukemic (L1210) activity and toxicity of cis-dichlorodiammine-platinum.(II) analogs. 1979. *Cancer Treat. Rep.* 63: 1503.
9. Boven, E. *et al.* comparative activity and distribution studies of five platinum analogues in nude mice bearing human ovarian carcinoma xenografts. 1985. *Cancer Res.* 45: 86.
10. Chang, B.K. Differential sensitivity of pancreatic adenocarcinoma cell lines to chemotherapeutic agents in culture. 1983. *Cancer Treat. Rep.* 67: 355.
11. Rose, W.C. *et al.* Antitumor activity and toxicity of cisplatin analogs. 1982. *Cancer Treat. Rep.* 66: 135.
12. Sawada, M., Matsui, Y. & Okudaira, Y. Antitumour activity of platinum analogues against human yolk sac tumours heterotransplanted in nude mice. 1986. *Br. J. Cancer* 53: 415.
13. Levine, B.S. *et al.* Nephrotoxic potential of cis-diamminedichloroplatinum and four analogs in male Fischer 344 rats. 1981. *J. Natl. Cancer Inst.* 67: 201.
14. Guarino, A.M. *et al.* Platinates toxicity: Past, present, and prospects. 1979. *Cancer Treat. Rep.* 63: 1475.

Clinique

1. Calvert, A.H. *et al.* Early clinical studies with cisdiammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum 11. 1982. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 9: 140.
2. Joss, R.A. *et al.* A phase 1 trial of cis-diammine-1,1cyclobutane dicarboxylate platinum II (carboplatin, CBDCA, JM-8) with a single dose every five week-schedule. 1984. *Invest. New Drugs* 2: 297
3. Koeller, J.M. *et al.* Phase 1 clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (MSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. 1986. *Cancer* 57: 222.
4. Leyvraz, S. *et al.* Phase 1 study of carboplatin in patients with advanced cancer, intermittent intravenous bolus, and 24-hour infusion. 1985. *J. Clin. Oncol.* 3: 1385.

5. Gore, M.E., Calvert, A.H. & Smith, I.E. High dose carboplatin in the treatment of lung cancer and mesothelioma: a phase 1 dose escalation study. 1987. *Eur. J. Cancer*. 23: 1391.
6. Curt, G.A. *et al.* A phase 1 and pharmaco-kinetic study of diamminecyclobutane-dicarboxylatoplatinum (NSC 241240). 1983. *J. Cancer Res.* 43: 4470.
7. Van Echo, D.A. *et al.* Phase 1 clinical and pharmacologic trial of carboplatin daily for 5 days. 1984. *Cancer Treat. Rep.* 68: 1103.
8. Rozenzweig, M. *et al.* Phase 1 study of carboplatin given on a five-day intravenous schedule. 1983. *J. Clin. Oncol.* 1: 621.
9. Bacha, D.M. *et al.* Phase 1 study of carboplatin (CBDCA) in children with cancer. 1986. *Cancer Treat. Rep.* 70: 865.
10. Harland, S.J. *et al.* Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function. 1984. *Cancer Res.* 44: 1693.
11. Newell D.R. *et al.* Plasma free platinum pharmacokinetics in patients treated with high dose carboplatin. 1987. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 23: 1399.
12. Owens, S.E. *et al.* *In vivo* distribution studies of radioactively labelled platinum platinum complexes; cisdichlorodiammine platinum (II), cis-trans-dichlorodihydroxybis-(isopropylamine) platinum (IV), cis-dichloro-biscyclopropylazine platinum(II), and cis-diammine-1,1-cyclobutanedicarboxylate platinum(II) in patients with malignant disease, using a gamma camera. 1985. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 14: 253.
13. Elferink, W.J.F. *et al.* Pharmacokinetics of carboplatin after IV administration. 1987. *Cancer Treat. Rep.* 71: 1231.
14. Egorin, N.J. *et al.* Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine(1,1-cyclo-butanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. 1984. *Cancer Res.* 44: 5432.
15. Egorin, N.J. *et al.* Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the cisdiamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutane-dicarboxylatoplatinum. 1985. *Cancer Res.* 45: 6502.
16. Reece, P.A. *et al.* Pharmacokinetics of unchanged carboplatin (CBDCA) in patients with small cell lung carcinoma. 1987. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 19: 326.
17. Gaver, - R.C. Deeb, G. High-performance liquid chromatographic procedures for the analysis of carboplatin in human plasma and urine. 1986. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 16:201.
18. Evans, B.b., Raju, K.S., Calvert, A.H. *et al.* Phase II study of JM8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma. 1983. *Cancer Treat. Rep.* 67: 997.
19. Eisenhauer, E.A., Swenerton, K.D., Sturgeon, J.F.G. *et al.* Phase II study of carboplatin in patients with ovarian carcinoma: A National Cancer Institute of Canada clinical trials group study. 1986. *Cancer Treat. Rep.* 70: 1195.
20. Ozols, R.F., Ostchega, Y., Curt, G. and Young, R.C. High-dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. 1987. *J. Clin. Oncol.* 5: 197.
21. Alberts, D., Mason, N., Surwit, E. *et al.* Phase I trial of carboplatin-cyclophosphamide and iproplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. 1985. *Cancer Treat. Rev.* 12: 83.
22. Wiltshaw, E. Ovarian trials at the Royal Marsden. 1985. *Cancer Treat. Rev.* 12: 67.

23. Smith, I.E., Harland, S.J. ' Robinson, B.A. *et al.* carboplatin: A very active new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. 1985. *Cancer Treat. Rep.* 69: 43.
24. Jacobs, R.H., Bitran, J.D., Deutsch, M. *et al.* Phase II " study of carboplatin in previously untreated patients with metastatic small cell lung carcinoma. 1987. *Cancer Treat Rep.* 71: 311.
25. Bishop, J.F., Raghavan, D., Stuart-Harris, R. *et al.* Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. 1987. *J. Clin. Oncol.* 5: 1574.
26. Smith, I.E., Evans, B.D., Gore, M.E. *et al.* Carboplatin (Paraplatin; JMS) and etoposide (VP-16) as first-line combination therapy for small-cell lung cancer. 1987. *J. Clin. Oncol.* 5: 185.
27. Bishop, J.F., Kefford, R., Raghaven, D. *et al.* Etoposide, carboplatin, cyclophosphamide and vincristine (ECCO) in previously untreated patients with small cell lung cancer. 1987. Report on file at David Bull Laboratories.
28. Mbidde, E.K., Harland, S.J., Calvert, A.H. and Smith, I.E. Phase II trial of carboplatin (JMS) in treatment of patients with malignant mesothelioma. 1986. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 18: 284.
29. de Andres Basauri, L., Poussa A.L., Alba, E. and Sampedro, F. Carboplatin, an active drug in advanced head and neck cancer. 1986. *Cancer Treat. Rep.* 70: 1173.
30. Eisenberger, M., Hornedo, J., Silva, H. *et al.* Carboplatin (NSC-241-240): An active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. 1986. *J. Clin. Oncol.* 4: 1506.
31. Al-Sarraf, M., Metch, B., Kish, J. *et al.* Platinum analogs in recurrent and advanced head and neck cancer: A Southwest Oncology Group and Wayne State University study. 1987. *Cancer Treat. Rep.* 71: 723.
32. Olver, I.N., Dalley, D., Woods, R. *et al.* Carboplatin and continuous infusion 5 fluorouracil for advanced head and neck cancer. 1988. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*: in press.
33. Forastiere, A.A., Natale, R.B., Takasugi, B.J. *et al.* A phase I-II trial of carboplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in advanced carcinoma of the head and neck. 1987. *J. Clin. Oncol.* 5: 190.
34. Canetta, R., Rozenzweig, M. and Carter, S.K. Carboplatin: the clinical spectrum to date. 1985. *Cancer Treat. Rev.* 12: 125.
35. Van Glabbeke, M., Renard, J., Pinedo, H.M. *et al.* Iproplatin and carboplatin induced toxicities: overview of phase II clinical trials conducted by the EORTC Early Clinical Trials Cooperative Group (ECTG). 1988. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24: 255.
36. Wagstaff, A.J., Ward, A., Benfield, P. *et al.* Carboplatin -a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. 1989. *Drugs* 37: 162.
37. Canetta, R., Bragman, K., Smaldone, L. *et al.* Carboplatin: current status and future prospects. 1988. *Cancer Treat. Rev.* 15(Suppl. B): 17.
38. Dones, L., Wiltshaw, E., Birkhead, B.G. *et al.* Towards an assessment of toxicity in the treatment of ovarian cancer. 1987. *Cancer Chem. Pharmacol.* 20: 213.
39. Betensky M, Witmer C, Fisher MJ, Nance S, Weiss MJ, Sesok-Pizzini DA. Immune hemolytic anemia with drug-induced antibodies to carboplatin and vincristine in a pediatric patient with an optic pathway glioma. *Transfusion* 2014;54:2901-2905.

40. Wiedemann GJ, Katschinski DM, Mentzel M, *et al.* Ifosfamide (IFO), carboplatin (CBDCA) and etoposide (VP-16) combined with Aquatherm induced 41.8°C whole body hyperthermia (WBH) for refractory sarcoma. *J. Clin Oncol* 1996;14(5):1751.
41. Van Putten JW, Smit EF, Huisman C, *et al.* Dose-finding study of the combination of paclitaxel (PX), ifosfamide (IFO) and carboplatin (CP) in resistant small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19(36):517a:Résumé n° 2030.
42. Turaka K, Shields CL, Meadows AT, *et al.* Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;121-5.

Date de révision : 31 décembre 2018

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5