

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr CARBOPLATINE INJECTABLE, BP

Solution stérile concentrée pour injection

Carboplatine à 10 mg/mL

ANTINÉOPLASIQUE

Concentré - doit être dilué avant utilisation

Strides Pharma Canada Inc.
1565, Boul. Lionel-Boulet
Varenes, Quebec
Canada J3X 1P7

Daté de révision :
20 mai 2020

N° de contrôle de la présentation : 237832

Pr CARBOPLATINE INJECTABLE, BP
10 mg/mL
Stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT

AVERTISSEMENT : LE CARBOPLATINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI 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.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le carboplatine a des propriétés biochimiques similaires à celle du cisplatine, produisant ainsi de l'ADN essentiellement entre brins, des réticulations. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 60 ml/min ou plus auxquels on administre du carboplatine injectable à des doses de 300 à 500 mg/m², les concentrations plasmatiques de carboplatine diminuent de manière biphasique, avec des demi-vies bêta et alpha moyennes de 1,6 h et 3,0 h, respectivement. La clairance corporelle totale, le volume apparent de distribution, et le temps moyen de résidence pour le carboplatine est de 73 mL/min, de 16 L et de 3,5 h. respectivement. La C_{max} et l'ASC augmentent de façon linéaire avec la dose. Par conséquent, sur la plage de doses étudiées, le carboplatine présente une pharmacocinétique linéaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 60 ml/min.

L'administration répétée pendant quatre jours consécutifs n'a pas produit une accumulation de platine dans le plasma. Après l'administration de carboplatine, les valeurs signalées pour les demi-vies d'élimination terminale de platine libre ultrafiltrable et de carboplatine chez l'homme sont d'environ 6 heures et 1,5 heure, respectivement. Pendant la phase initiale, la plupart du platine libre ultrafiltrable est présent 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 suivant l'administration, après quoi il est lentement éliminé avec une demi-vie minimale de 5 jours.

La principale voie d'élimination du carboplatine est l'excrétion rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine se situe à 60 ml/min ou plus excrètent 70 % de la dose de carboplatine dans l'urine et ce, généralement, dans les 12 à 16 heures. La totalité du platine dans les urines sur 24 h est présente sous forme de carboplatine, et seulement 3 à 5 % de la dose est excrétée entre 24 et 96 heures.

La clairance corporelle totale et la clairance rénale du platine ultrafiltrable libre sont en corrélation avec le taux de filtration glomérulaire, mais pas avec la sécrétion tubulaire.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, les clairances corporelle totale et rénale du carboplatine diminuent à mesure que diminue la clairance de la créatinine. Par conséquent, la posologie de carboplatine injectable, BP, devrait être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 60 mL/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le carboplatine injectable, est indiqué pour le traitement du cancer de l'ovaire avancé d'origine épithéliale en guise de :

- a) traitement de première intention
- b) traitement de deuxième intention, après l'échec d'autres traitements.

CONTRE-INDICATIONS

Le carboplatine injectable, est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère préexistante, sauf si selon le jugement du médecin et du patient, les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques. Le carboplatine injectable, ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de suppression médullaire grave et/ou chez les patients atteints de tumeurs hémorragiques. Le carboplatine injectable, est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves au carboplatine, à d'autres composés contenant d'autres composés du platine, ou au mannitol.

MISES EN GARDE

Le carboplatine injectable, doit être utilisé uniquement par des médecins expérimentés en chimiothérapies antinéoplasiques. Des numérations globulaires, ainsi que des tests de la fonction rénale et de la fonction hépatique, doivent être effectués régulièrement. On doit cesser le médicament si on observe une dépression médullaire anormale ou une fonction rénale ou hépatique anormale.

Son potentiel carcinogène n'a pas été étudié, mais d'autres composés avec des mécanismes d'action et un pouvoir mutagène semblables ont été rapportés comme étant cancérigènes.

Toxicité hématologique

La leucopénie, la neutropénie et la thrombocytopénie sont dépendantes de la dose et, par conséquent, limitent celle-ci. On doit effectuer des numérations globulaires fréquentes pendant le traitement par le carboplatine et, en cas de toxicité, jusqu'à ce que le patient soit complètement rétabli.

La myélosuppression est plus importante chez les patients préalablement traités (en particulier par

le cisplatine) et/ou chez les insuffisants rénaux. Les posologies initiales de carboplatine injectable, devraient être réduites en conséquence chez ces groupes de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit également assurer une surveillance étroite des patients par le biais de fréquentes numérations sanguines entre les traitements. Dans des circonstances normales, on ne doit pas administrer un traitement par le carboplatine injectable, plus souvent qu'une fois par mois. Lorsqu'on administre du carboplatine injectable, en association avec d'autres composés myélosuppresseurs, on doit planifier très soigneusement les doses et le schéma d'administration afin de minimiser les effets additifs.

L'anémie est fréquente et cumulative. Un support transfusionnel est souvent nécessaire pendant le traitement, en particulier chez les patients recevant un traitement prolongé.

Toxicité neurologique

Bien que la toxicité neurologique périphérique est généralement rare et d'intensité légère, sa fréquence augmente chez les patients de plus de 65 ans et/ou chez les patients préalablement traités par le cisplatine. On a observé une stabilisation ou une amélioration de la neurotoxicité induite par le cisplatine préexistante chez environ la moitié des patients recevant du carboplatine en tant que traitement secondaire.

Rarement, on a rapporté des troubles visuels, y compris une perte de vision, après l'utilisation du carboplatine, à des doses supérieures à celles recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il semblerait que la vision se rétablit complètement ou dans une large mesure dans les semaines suivant l'arrêt de ces doses élevées.

Utilisation pendant la grossesse

Le carboplatine injectable, peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le carboplatine s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat recevant le médicament pendant l'organogenèse ainsi que mutagène dans plusieurs systèmes expérimentaux. Aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament, on devrait aviser la patiente du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être informées d'éviter toute grossesse.

Autre

Bien que le carboplatine ait un potentiel néphrotoxique limité, un traitement concomitant par les aminosides a donné lieu à des épisodes de toxicité rénale et audiolgique accrue. Une perte d'audition cliniquement significative a été signalée chez des patients pédiatriques lorsque le carboplatine a été administré à des doses supérieures aux doses recommandées en association avec d'autres agents ototoxiques. Des doses très élevées de carboplatine (jusqu'à cinq fois la dose recommandée en monothérapie ou plus) ont donné lieu à de graves anomalies des fonctions hépatique et rénale.

Comme avec d'autres composés du platine, des réactions allergiques à la carboplatine ont été rapportées. Celles-ci peuvent survenir dans les minutes suivant l'administration et doivent être prises en charge par un traitement de soutien approprié.

Le carboplatine peut provoquer des nausées et des vomissements, qui peuvent être plus graves chez les patients préalablement traités (en particulier chez les patients précédemment traités par le cisplatine). Une prémédication par des antiémétiques et la prolongation du temps de l'administration du carboplatine soit par perfusion continue ou sur cinq jours consécutifs ont été rapportés être utiles pour réduire l'incidence et l'intensité de cet effet indésirable.

PRÉCAUTIONS

Les numérations globulaires et les épreuves des fonctions rénale et hépatique doivent être étroitement surveillées. La numération globulaire est recommandée en début de traitement et à intervalle hebdomadaire afin d'évaluer le nadir hématologique pour les ajustements des doses ultérieures. Après le traitement initial, la leucopénie et la thrombocytopénie sont à leurs plus bas niveaux entre les jours 14 et 28 et 14 et 21, respectivement. Si la numération des globules blancs chute en dessous de 2 000 cellules/mm³ ou si la numération plaquettaire chute en dessous de 50 000 cellules/mm³, il faut envisager l'arrêt du traitement par le carboplatine injectable, jusqu'au rétablissement de la moelle osseuse, ce qui se produit généralement en 5 à 6 semaines.

La toxicité rénale ne limite généralement pas la dose chez les patients recevant du carboplatine. Elle n'exige pas non plus de mesures préventives telles que la réhydratation à haut volume ou une diurèse forcée. Néanmoins, une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique peut se produire chez environ 6 à 14 % des patients. Une altération de la fonction rénale, telle que définie par une diminution de la clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min, peut être observée chez environ 27 % des patients. L'incidence et la gravité de la néphrotoxicité peut augmenter chez les patients présentant une insuffisance rénale avant d'entamer le traitement par le carboplatine. Il n'est pas clair si un programme d'hydratation appropriée pourrait remédier à cet effet. Une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement est nécessaire en présence d'altération grave de la fonction rénale.

La neurotoxicité s'est généralement limitée aux paresthésies et à une diminution des réflexes tendineux. La fréquence et l'intensité de cet effet secondaire augmentent chez les patients préalablement traités par le cisplatine. Ainsi, des évaluations neurologiques devraient être effectuées sur une base régulière.

Une fois reconstitué, **le carboplatine injectable, est physiquement incompatible avec tout dispositif pour perfusion, toute aiguille ou toute seringue contenant de l'aluminium.** Une interaction se produit entre l'aluminium et le platine du carboplatine provoquant un précipité noir qui est visible dans la solution (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES - La solution reconstituée).

Le carboplatine peut provoquer des nausées et des vomissements, qui peuvent être plus graves chez les patients préalablement traités (en particulier chez les patients précédemment traités par

le cisplatine). Une prémédication par des antiémétiques et la prolongation du temps de l'administration du carboplatine soit par perfusion continue ou sur cinq jours consécutifs ont été rapportés être utiles pour réduire l'incidence et l'intensité de cet effet indésirable.

Utilisation en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été systématiquement étudiées chez les enfants.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du potentiel d'importantes réactions indésirables du carboplatine chez les nourrissons, on devrait interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation de carboplatine injectable, avec des composés néphrotoxiques n'est pas recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence des effets indésirables dans le tableau qui suit est tirée d'une base de données cumulatives portant sur 1 893 patients recevant du carboplatine injectable en monothérapie, y compris après la commercialisation du produit.

RÉSUMÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ 1 893 PATIENTS RECEVANT DU CARBOPLATINE INJECTABLE		% D'INCIDENCE
<u>Moelle osseuse chez les patients valeurs de référence normales</u>		
Thrombopénie	< 50 000/mm ³	25
Neutropénie	< 1 000/mm ³	18
Leucopénie	< 2 000/mm ³	14
Anémie	< 11 g/dL	71
Infections		4
Saignement		5
Transfusions		26
<u>Gastro-intestinal</u>		
Vomissement		64
Nausée		15
Douleur		17
Diarrhée		6
Constipation		6
<u>Neurologique</u>		
Neuropathie périphérique		4
Symptômes du SNC		5
Ototoxicité clinique et autres troubles sensoriels		1

RÉSUMÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES CHEZ 1 893 PATIENTS RECEVANT DU CARBOPLATINE INJECTABLE	
	% D'INCIDENCE
<u>Rénal</u>	
↓ de la clairance de la créatinine (patients avec clairance de la créatinine de ≥ 60 ml/min en début d'étude)	27
↑ de la créatinine sérique	6
↑ de l'azote uréique sanguin	14
↑ de l'acide urique	5
<u>Électrolytes</u>	
↓ du sodium sérique	29
↓ de la kaliémie	20
↓ de la calcémie	22
↓ du magnésium sérique	29
<u>Hépatique</u> (patients avec valeurs de référence normales)	
↑ de la phosphatase alcaline	24
↑ de l'AST	15
↑ de la bilirubine totale	5
<u>Réaction d'hypersensibilité</u>	
Toutes	2
<u>Autre</u>	
Asthénie	8
Alopécie	3

Hématologique

La myélosuppression est la toxicité limitant la dose de carboplatine. Chez les patients avec des valeurs de référence normales, une thrombocytopénie avec un nombre de plaquettes inférieur à $50\,000/\text{mm}^3$ survient chez 25 % des patients, une neutropénie avec un nombre de granulocytes inférieur à $1\,000/\text{mm}^3$ chez 18 % des patients, et une leucopénie avec numération leucocytaire inférieure à $2\,000/\text{mm}^3$ chez 14 % des patients. Le nadir survient généralement au 21^e jour (au 15^e jour chez les patients recevant du carboplatine en association). Au bout de 28 jours, le rétablissement de la numération plaquettaire au-delà de $100\,000/\text{mm}^3$ survient chez 90 % des patients, le rétablissement des neutrophiles au-delà de $2\,000/\text{mm}^3$ survient chez 74 % des patients et le rétablissement des leucocytes au-delà de $4\,000/\text{mm}^3$ survient chez 67 % des patients. On a également signalé des cas de neutropénie fébrile après la commercialisation du produit.

La myélotoxicité est plus sévère chez les patients préalablement traités (en particulier chez les patients préalablement traités par le cisplatine) et chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Les patients dont l'indice fonctionnel était faible ont également connu une incidence accrue de leucopénie et de thrombocytopénie. Ces effets, bien que généralement réversibles,

ont donné lieu à des complications infectieuses et hémorragiques chez 4 % et 5 %, respectivement, des patients ayant reçu du carboplatine. Ces complications ont entraîné la mort chez moins de 1 % des patients.

Une anémie avec des valeurs d'hémoglobine inférieures à 11 g/dl a été observée chez 71 % des patients qui avaient des valeurs de référence normales. L'incidence d'anémie augmente avec l'exposition croissante au carboplatine. Un support transfusionnel a été administré à 26 % des patients ayant reçu du carboplatine. La myélosuppression peut être aggravée par la combinaison de carboplatine avec d'autres composés myélosuppresseurs ou d'autres formes de traitement.

Gastro-intestinal

Soixante-quatre pourcent (64 %) des patients présentent des vomissements, dont un tiers sont graves. Un autre 15 % souffrent de nausées. Les patients préalablement traités (en particulier les patients préalablement traités par le cisplatine) semblent être plus sujets aux vomissements. Ces effets disparaissent habituellement dans les 24 heures suivant le traitement et sont généralement sensibles à (ou prévenus par) les antiémétiques. Un temps d'administration prolongé du carboplatine (par exemple par perfusion continue ou par doses quotidiennes administrées pendant cinq jours consécutifs) peut réduire la probabilité de vomissements. Les vomissements sont plus probables lorsque le carboplatine est administré en association avec d'autres composés émétisants.

Les autres effets secondaires gastro-intestinaux comprennent la douleur (17 %), la diarrhée (6 %), et la constipation (6 %). Des cas d'anorexie ont été signalés après la commercialisation du produit. La relation du carboplatine avec ces événements n'est pas claire.

Neurologique

Une neuropathie périphérique (principalement des paresthésies) est survenue chez 4 % des patients ayant reçu du carboplatine. Les patients âgés de plus de 65 ans et les patients préalablement traités par le cisplatine, ainsi que ceux recevant un traitement prolongé par le carboplatine, semblent être plus à risque. Chez la moitié des patients qui présentaient une neurotoxicité périphérique préexistante induite par le cisplatine, il n'y a pas eu aggravation des symptômes au cours du traitement par le carboplatine. Une diminution subclinique de l'acuité auditive, soit une perte auditive des hautes fréquences (4000-8000 Hz) telle que déterminée par audiogramme, a été rapportée chez 15 % des patients. Une ototoxicité cliniquement significative, qui se manifeste dans la majorité des cas par des acouphènes et d'autres troubles sensoriels (soit des troubles visuels et des modifications du goût) ont eu lieu chez 1 % des patients. Chez les patients qui ont déjà été traités par le cisplatine et qui ont développé une perte auditive liée à un tel traitement, la déficience auditive peut persister ou s'aggraver. Des symptômes du système nerveux central ont été signalés chez 5 % des patients et semblent souvent être liés à l'utilisation d'antiémétiques.

La fréquence globale d'effets secondaires neurologiques semble accrue chez les patients recevant du carboplatine en association. Ceci pourrait également être lié à une plus longue exposition cumulative.

Rénal

Lorsqu'il est administré aux doses habituelles, il est rare qu'une dysfonction rénale se soit développée, malgré le fait que le carboplatine a été administré sans réhydratation à haut volume et/ou diurèse forcée. Une élévation de la créatinine sérique a été observée chez 6 % des patients, une augmentation du taux d'azote uréique sanguin chez 14 % et une hausse du taux d'acide urique chez 5 % des patients. Celles-ci sont généralement d'intensité légère et sont réversibles chez environ la moitié des patients. La clairance de la créatinine s'est avéré être la mesure la plus sensible de la fonction rénale chez les patients recevant du carboplatine. Vingt-sept pour cent des patients qui ont une valeur de référence de 60 mL/min ou plus, présentent une diminution de la clairance de la créatinine au cours du traitement par le carboplatine.

Électrolytes

Des diminutions en sodium, potassium, calcium et magnésium sériques se produisent chez 29 %, 20 %, 22 % et 29 % des patients, respectivement. Aucun supplément électrolytique n'a été administré conjointement avec le carboplatine. Les chimiothérapies d'association n'ont eu aucune incidence sur ces changements électrolytiques. Des rapports spontanés d'hyponatrémie précoce ont été reçus. Bien que la relation avec le carboplatine ne soit pas claire, à la lumière d'autres facteurs contributifs (diurèse, dysfonction respiratoire, tumeurs malignes, etc.), la possibilité d'une hyponatrémie doit être considérée, surtout pour les patients présentant d'autres facteurs de risque, tels qu'un traitement diurétique concomitant. Le remplacement sodique ou la restriction d'eau libre inversait généralement l'hyponatrémie.

Hépatique

Chez les patients avec des valeurs de référence normales, on a observé une altération de la fonction hépatique, soit l'élévation de la bilirubine totale chez 5% d'entre eux, de l'AST chez 15 % et de la phosphatase alcaline chez 24 %. Généralement, ces modifications ont été légères et réversibles chez environ la moitié des patients. Chez un nombre limité de patients recevant de très fortes doses de carboplatine et une greffe autologue de moelle osseuse, une importante élévation des résultats des tests de la fonction hépatique a été notée.

Allergie

Une hypersensibilité au carboplatine a été signalée chez 2 % des patients. Ces réactions allergiques sont comparables, en matière de caractéristiques et de résultats, aux réactions rapportées avec d'autres composés contenant du platine (c. éruption cutanée, urticaire, érythème, fièvre sans cause apparente, prurit, et, rarement, bronchospasme et hypotension). Des réactions de type anaphylactique ont eu lieu dans les minutes suivant l'administration. Des réactions d'hypersensibilité ont été traitées avec succès par l'adrénaline standard, les corticoïdes et un traitement antihistaminique.

Autres :

Des tumeurs malignes secondaires ont été signalées en association avec la polychimiothérapie, mais la relation avec le carboplatine n'est pas claire.

Des effets secondaires respiratoires, cardio-vasculaires, des muqueuses, génito-urinaires, cutanés et musculosquelettiques ont eu lieu chez 5 % ou moins des patients. Une fièvre et des frissons sans signe d'infection ou de réaction allergique sont survenus chez 2 % des patients. Des décès ont eu lieu des suites d'événements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, embolie, accident vasculaire cérébral) chez moins de un pour cent des patients. Il est difficile de savoir si ces décès étaient liés à la chimiothérapie ou à une maladie concomitante. L'hypertension a été rapportée après la commercialisation du produit.

L'asthénie (8 %) et l'alopécie (3 %) ont également été rapportées. Leur fréquence est fortement augmentée chez les patients recevant du carboplatine en association. Des syndromes hémolytique et urémique ont rarement été signalés.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour la gestion d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.

Il n'existe aucun antidote connu pour le surdosage par le carboplatine. Aucun cas de surdosage n'est survenu au cours des essais cliniques, mais si tel était le cas, des mesures doivent être prises pour contrôler les symptômes et soutenir le patient à travers toute période de toxicité pouvant survenir. Les complications prévisibles d'un surdosage seraient liées à une dépression médullaire ainsi qu'une altération des fonctions rénale et hépatique. L'utilisation de doses supérieures aux doses recommandées de carboplatine injectable a été associée à une perte de vision (voir MISES EN GARDE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les aiguilles ou dispositifs de perfusion contenant des pièces en aluminium pouvant entrer en contact avec le carboplatine injectable, ne doivent pas être utilisés pour la préparation ou l'administration. L'aluminium réagit avec le carboplatine provoquant la formation d'un précipité et/ou une perte de puissance.

Le carboplatine injectable, est réservé uniquement à l'administration par voie intraveineuse. La posologie recommandée de carboplatine injectable, chez les patients adultes naïfs dont la fonction rénale est normale est de 400 mg/m² une seule dose i.v., administrée par une perfusion de courte durée (15 à 60 minutes). Le traitement ne doit pas être répété avant quatre semaines après l'injection de carboplatine, et/ou jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit d'au moins 2 000 cellules/mm³ et que le nombre de plaquettes soit d'au moins 100 000 cellules/m³.

On recommande une réduction de la dose initiale de 20 – 25 % pour les patients qui présentent des facteurs de risque tels qu'un traitement myélosuppresseif antérieur et un faible indice fonctionnel (ECOG - Zubrod 2-4 ou Karnofsky inférieur à 80). Pour les patients âgés de 65 ans et plus, un ajustement de la posologie, initiale ou ultérieure, peut s'avérer nécessaire en fonction de l'état physique du patient.

La détermination du nadir hématologique par des numérations globulaires hebdomadaires pendant les stades initiaux du traitement par le carboplatine injectable, est recommandée pour l'ajustement posologique des traitements subséquents.

Patients présentant une insuffisance rénale

L'utilisation optimale de carboplatine injectable, chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessite des ajustements posologiques adéquats et une surveillance fréquente du nadir hématologique et de la fonction rénale.

Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min sont plus à risque de myélosuppression grave. La fréquence de la leucopénie, la neutropénie ou la thrombocytopénie grave a été maintenue à environ 25 % avec les posologies suivantes :

Carboplatine injectable, à raison de 250 mg/m² i.v. le 1^{er} jour chez les patients dont la clairance de la créatinine de référence se situe entre 41 et 59 ml/min.

Carboplatine injectable, à raison de 200 mg/m² i.v. le 1^{er} jour chez les patients dont la clairance de la créatinine de référence se situe entre 16 et 40 ml/min.

Les données sur l'utilisation du carboplatine chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 ml/min ou moins sont insuffisantes pour permettre une recommandation de traitement.

Toutes les recommandations posologiques ci-dessus s'appliquent au traitement initial. Les posologies ultérieures doivent être ajustées en fonction de la tolérance du patient et du niveau acceptable de myélosuppression.

Le traitement d'association

L'utilisation optimale de carboplatine injectable, en association avec d'autres agents myélosuppresseurs nécessite des ajustements posologiques en fonction du schéma thérapeutique à adopter.

Les procédures concernant la manipulation et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être mises en œuvre (voir Renseignements pharmaceutiques).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

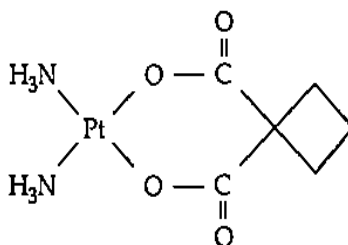
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Carboplatine

Dénomination chimique : cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platine

Formule moléculaire : $C_6H_{12}N_2O_4Pt$

Formule développée :



Poids moléculaire : 371,25 g/mol

Description : Le carboplatine est composé de cristaux blancs / blanc cassé qui se décomposent sans fondre à environ 200°C. Le carboplatine est soluble dans l'eau à des concentrations inférieures à 15mg/mL. Le pH est d'environ 5,5 à 10mg/mL. Le carboplatine est fortement insoluble dans les solvants organiques comme l'éthanol, l'acétonitrile, l'acétone, et le diméthylacétamide.

MÉDICAMENT

Nom commercial : Carboplatine injectable, BP

COMPOSITION

Solution aqueuse

Chaque millilitre de carboplatine injectable, contient 10 mg de carboplatine dans de l'eau pour injection.

Solution diluée

Le carboplatine injectable, peut être dilué à 0,5 mg/mL, (500µg/mL) dans une solution injectable de dextrose à 5 % ou dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Lorsque dilué selon les directives, les solutions résultantes sont stables pendant 8 heures à une température se situant entre 15°C et 30°C.

La solution diluée doit être utilisée uniquement par voie intraveineuse et administrée par perfusion intraveineuse à court terme (15 à 60 minutes).

Produits parentéraux

Les aiguilles intraveineuses, les seringues ou les dispositifs à perfusion ayant des composants en aluminium ne doivent pas être utilisés dans la préparation ou l'administration des solutions de carboplatine injectable. Une interaction se produit entre l'aluminium et le platine du carboplatine provoquant un précipité noir qui est visible dans la solution reconstituée.

Comme avec tous les médicaments pour usage parentéral, les mélanges intraveineux devraient être inspectés visuellement pour en assurer la clarté et déceler toute trace de particules, de précipité, de décoloration et de fuite avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions troubles, ou présentant particules, précipité, décoloration ou fuite ne doivent pas être utilisées. Jetez toute portion inutilisée.

Conservation et stabilité :

Le carboplatine injectable avant dilution est stable pendant 24 mois lorsqu'il est conservé entre 15°C et 25°C, à l'abri de la lumière et du gel.

La solution diluée doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement et administrée par perfusion intraveineuse à court terme (15-60 minutes).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES

Manipulation et élimination

1. La préparation du carboplatine injectable, devrait être effectuée dans une hotte à flux laminaire (hotte biologique de classe II).
2. Le personnel assigné à la préparation du carboplatine injectable, doit porter des gants en PVC, des lunettes de sécurité, des blouses jetables et des masques.
3. Toutes les aiguilles, seringues, flacons et autres matériaux qui ont été en contact avec le carboplatine injectable, doivent être séparés et incinérés à 1000°C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour destruction. Des précautions appropriées doivent être prises lors de l'emballage de ces matériaux pour l'expédition.
4. Le personnel régulièrement impliqué dans la préparation et la manipulation du carboplatine injectable, devrait subir un examen hématologique deux fois par année.

PRÉSENTATION

Le carboplatine injectable, à 10 mg/ml, est présenté en fioles en verre ambré à usage unique de 5 mL, 15 mL, 45 mL et 60 mL; une fiole par boîte.

PHARMACOLOGIE

In vitro, le carboplatine a démontré 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 était testé contre les lignées cellulaires d'adénocarcinomes pancréatiques humains et de hamster, il a démontré 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 démontré une activité contre la lignée cellulaire humaine du cancer de l'ovaire sensible à la cisplatine (NCI-H2780) lors d'une exposition prolongée.

In vivo, le carboplatine a démontré 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 xeno-mammaires MX1.

Une heure après l'administration de carboplatine à des lapins de Nouvelle-Zélande, les concentrations de platine total étaient les plus élevées dans les reins, suivies de la peau, du plasma, du foie, des testicules et du duodénum. Les concentrations étaient présentes seulement dans les reins et le foie 4 jours après le traitement.

Suite à des injections intraveineuses de carboplatine chez les chiens, la demi-vie terminale d'élimination était d'environ 1 heure. Une moyenne de 46 % de la dose a été récupérée sous forme de carboplatine dans les urines sur 24 heures. Une moyenne de 70 % du platine dosé a été excrétée en 72 heures, avec la majeure partie excrétée dans les premières 24 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité subaiguë :

La DL₁₀, la DL₅₀ et la DL₉₀ ont été déterminées à la suite de l'administration de doses uniques à des souris et des rats et de 5 doses par jour à des souris (voir le tableau 1).

Tableau 1

Létalité	Souris, CDF (M et F)		Rats, F344 (M)	Rat Sprague-Dawley (M etF)
	Dose unique mg/kg (mg/m ²)	5 doses/jour mg/kg (mg/m ²)/jour	Dose unique mg/kg (mg/m ²)	Dose unique 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)	102,2 (613)
DL ₉₀	181,7 (545)	56,9 (171)	70,9 (425)	124,8 (749)

Souris - Dose unique

Le carboplatine a été administré par voie intraveineuse à des doses de 61, 123 et 149 mg/kg à six groupes de 6 souris mâles et 6 souris femelles. Une réticulocytopénie a été observée dans tous les groupes de mâles et dans les groupes de femelles recevant les doses faible et intermédiaire. Un rétablissement complet a été observé au 29^e jour. Une diminution du poids des testicules était évidente dans les groupes recevant les doses faible et intermédiaire.

Souris - Cinq doses quotidiennes

Le carboplatine a été administré par voie intraveineuse à des doses de 16,2, 32,5 et 39,5 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs à quatre groupes de 10 souris mâles et 10 souris femelles. On a observé une réticulocytopénie dans tous les groupes, une leucopénie chez les mâles recevant la dose élevée et chez toutes les femelles et une thrombocytopénie chez les mâles recevant les doses élevée et intermédiaire et les femelles recevant les doses faible et élevée. Toutes les numérations globulaires sont revenues à la normale à la fin de l'étude. Les observations histopathologiques liés au médicament comprenaient : déplétion lymphoïde du thymus, nécrose de la muqueuse du côlon, hypoplasie hématopoïétique, atrophie des ovaires, nécrose au site d'injection et déplétion lymphoïde de la rate. Ces résultats n'étaient évidents qu'au 7^e jour. Une atrophie testiculaire a été observée chez un des mâles ayant reçu la dose intermédiaire au 33^e jour.

Rats - Dose unique

Le carboplatine a été administré par voie intraveineuse à des doses uniques de 44, 52 et 61 mg/kg à des groupes de 15 rats mâles. Une neutropénie et une anémie ont été constatées dans tous les groupes après 9 jours; de légères élévations du taux d'azote uréique sanguin sont survenues le 6^e jour dans le groupe à dose élevée et le 10^e jour dans tous les autres groupes. Une augmentation des ratios M:E (myéloïdes : érythroïdes) étaient évidents dans tous les groupes, aux jours 3 et 6 et à la fin de l'étude dans le groupe à dose élevée.

Rats - Doses multiples/traitements multiples

On a administré du carboplatine par voie intraveineuse à des doses de 3,0, 9,0 et 18,0 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs à des groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles. Ces doses ont été répétées tous les 16 jours pour un total de trois traitements. À 9,0 mg/kg/jour, une légère toxicité, y compris une diminution du gain de poids corporel, une consommation alimentaire réduite et une toxicité hématologique caractérisée par la réduction du nombre de plaquettes, de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de globules rouges a été observée. Le rétablissement survenait entre 1 et 3 semaines après l'arrêt du traitement. À 18,0 mg/kg/jour, une toxicité hématologique de modérée à sévère, notamment une thrombocytopenie, une leucopénie et une anémie sont survenues 1 à 3 semaines après l'arrêt du traitement. Un décès des suites d'une hémorragie gastrique a également été signalé. En plus d'une hypocellularité de la moelle osseuse, une dégénérescence et une nécrose de la muqueuse gastrique ont été observées à 9,0 et 18,0 mg/kg/jour.

Chiens - Dose unique

Des doses uniques de 15,6, 21,8 et 31,2 mg/kg de carboplatine ont été administrées par voie intraveineuse à des groupes de chiens comptant un mâle et une femelle. Une anorexie partielle ou une consommation alimentaire réduite et/ou une légère perte de poids corporel ont été observées dans tous les groupes, ainsi qu'une leucopénie, une anémie et une thrombocytopenie. Des vomissements sont survenus dans le groupe recevant la dose élevée et une toxicité rénale a été observée dans le groupe recevant la dose intermédiaire.

Chiens - Dose unique/traitements multiples

Trois injections uniques de carboplatine ont été administrées par bolus intraveineux de 12 mg/kg à des groupes de 3 chiens. Ces doses ont été administrées toutes les 3 semaines, à l'exception d'un chien qui a reçu la dernière injection après environ 6 semaines. Une leucopénie et une thrombocytopenie se sont manifestées après la première injection. On a également observé une diminution de la numération des globules rouges après la première injection. Les résultats histopathologiques comprennent une légère hyperplasie myéloïde impliquant la moelle osseuse, une légère diminution des lymphocytes dans la rate, des changements de régénération dans les cryptes de la muqueuse de l'iléon et des changements tubulaires dans les reins.

Chiens - Cinq doses quotidiennes

On a administré du carboplatine par voie intraveineuse à des doses de 1,5, 3,0, 6,0 et 12,0 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs à des groupes de chiens comptant deux mâles et deux femelles. À 1,5 mg/kg/jour, on a observé vomissements, anorexie et diarrhée ou selles molles. Une leucopénie a également été documentée. À 3,0 mg/kg/jour, on a rapporté les mêmes réactions qu'avec le groupe à faible dose. Toutefois, on a également signalé des cas de réticulopénie et de thrombocytopénie. De légères baisses de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes ont été notées. À 6,0 mg/kg/jour, la toxicité consistait des mêmes effets que dans le groupe recevant 3,0 mg/kg/jour. En plus de la diarrhée, et du sang, de la bile ou du mucus dans les selles, une anorexie et une perte de poids corporel ont été signalés. Un des chiens présentait des élévations significatives du SGPT. Une vacuolisation hépatocellulaire périportale modérée a été observée chez les deux chiens. À 12 mg/kg/jour, une leucopénie et une réticulocytopénie ont été notées. Les deux chiens ont eu la diarrhée, du sang, de la bile ou du mucus dans les selles, une anorexie et une perte de poids corporel. Une des chiennes présentait une augmentation significative du taux d'azote uréique sanguin (BUN) et les deux chiens avaient des élévations significatives du SGPT. On a observé une nécrose tubulaire rénale légère à modérée chez la femelle. Des lésions gastro-intestinales caractérisées par une dégénérescence des cellules épithéliales glandulaires, une déplétion lymphoïde des plaques de Peyer et, dans une moindre mesure, l'érosion et l'ulcération de la muqueuse, étaient apparentes chez les deux chiens. On a également observé une hypocellularité de la moelle osseuse et des ratios M:E élevés. Une congestion centrolobulaire et une atrophie marquée des ovaires ont été observées chez la femelle.

Chiens - Doses multiples/traitements multiples

On a administré du carboplatine par voie intraveineuse à des doses de 0,75, 3,00 et 6,00 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs à des groupes de trois chiens mâles et trois chiens femelles. Ces doses ont été répétées tous les 23 jours pour un total de 3 traitements. Aucune toxicité significative n'a été notée à 0,75 mg/kg/jour, à l'exception d'un seul épisode de vomissements pendant la nuit. Ces épisodes ont également été observés à 3,0 mg/kg/jour et 6,0 mg/kg/jour. Une thrombocytopénie légère et une leucopénie ont été les grandes observations à 3,0 mg/kg/jour. Des cas de thrombocytopénie et de leucopénie graves sont survenus à 6,0 mg/kg/jour. Dans ce dernier groupe, les résultats histopathologiques comprenaient notamment hémorragie pulmonaire avec œdème, congestion, colonisation bactérienne, bronchite et bronchiolite nécrosantes, nécrose des amygdales, hémorragies multiples, déplétion lymphoïde systémique, atrophie de la prostate chez un mâle et hémorragie et nécrose du cæcum chez une femelle. Ces résultats n'ont été observés que chez les chiens qui sont morts ou qui ont été sacrifiés à l'état moribond. Aucune observation liée au médicament n'a été notée chez les autres chiens après la période de récupération de 6 semaines, sauf pour une légère atrophie testiculaire.

Mutagénicité

Le carboplatine s'est révélé mutagène dans le test d'Ames et dans les cellules lymphoblastoïdes humaines à la fois sur les loci de la thymidine kinase (TK) et de l'hypoxanthine-guanine

phosphoribosyl transférase. Il s'est également révélé clastogène dans un test cytogénétique *in vitro* sur la moelle osseuse de hamster chinois. Le carboplatine a provoqué une réponse positive dans le test de transformation néoplasique *in vitro* de cellules embryonnaires de hamster syrien.

Reproduction et tératologie

Le carboplatine a été embryotoxique et tératogène chez la progéniture des rates gravides.

BIBLIOGRAPHIE

1. Calvert AN, Newell DR, Gubrell LA et al. Carboplatin Dosage: Prospective evaluation, of a simple formula based on renal function *J Clin Oncol* 1989; 7:1748-1756.
2. Gaver RC et al. The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22:263-270.
3. Hardy JR, Tan S, Fryatt I and Wiltshaw E How nephrotoxic is carboplatin *Br J Cancer* 1990; 61:644.
4. Hendrik AM, Simmons D and Cantwell BMJ Allergic reactions to carboplatin *Annal of Oncol* 1992; 3:239-240.
5. Lee EJ et al. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin in refractory adult leukemia *J Natl Cancer Ins* 1988; 80(2):131-135
6. Martinez JA et al. A phase II clinical trial of carboplatin infusion in high-risk acute nonlymphoblastic leukemia *J Clin Oncol* 1991; 9(1):39-43.
7. Metz-Kurschel U et al. Investigations on the acute and chronic nephrotoxicity of the new platinum analogue carboplatin. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116:203-206,
8. Meyers FJ et al. Infusion carboplatin treatment of relapsed and refractory acute leukemia. Evidence of efficacy with minimal extramedullary toxicity at intermediate doses *J Clin Oncol* 1989; 7(2):173-178.
9. O'Brien MER et al. Blindness associated with high dose carboplatin *Lancet* Feb. 29, 1992; 339:558.
10. Shea TC et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support *J Clin Oncol* 1989; 7(5):651-661.
11. Sleijfer DTh et al. Acute and cumulative effects of carboplatin on renal function *Br J Cancer* 1989; 60:116-120.
12. Van der Vijgh WJ. Clinical pharmacokinetics of carboplatin *Clin Pharmacokinet* 1991; 21(4):242-261.
13. Walker RW et al. Carboplatin-associated thrombotic microangiopathic hemolytic anemia *Cancer* 1989; 64:1017-1020.
14. Windom H, McGuire P et al. Anaphylaxis to carboplatin - A new platinum chemotherapeutic agent *J Clin Allergy Clin Immunol* 1992; 90(4) Part 1:681-683.

15. PARAPLATIN*-AQ® Product Monograph by Bristol-Myers Squibb Canada Inc., Montreal, Canada. Date of Preparation: January 8 1990, Date of Revision: August 1998.

16. Product Monograph. Carboplatin Injection, Antineoplastic Agent; Teva Canada Limited. Toronto, Ontario, Canada. Date of Preparation: November 5, 2013. Control # 168612.