

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CISPLATINE INJECTABLE BP

(cisplatine injectable)

Solution stérile

1 mg/mL

(50 mg et 100 mg de cisplatine par flacon)

Agent antinéoplasique

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

Date d'autorisation initiale :
18 août 1986

Date de révision :
21 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275069

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19

9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	22
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	22
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cisplatine injectable BP est indiqué comme traitement palliatif et adjuvant en association avec d'autres modalités thérapeutiques ou avec d'autres agents chimiothérapeutiques dans les cas suivants :

- Tumeurs testiculaires métastatiques : traitement des patients ayant préalablement subi des interventions chirurgicales, radiothérapeutiques ou chimiothérapeutiques appropriées.
- Tumeurs ovariennes métastatiques : traitement de relais des patientes réfractaires à la chimiothérapie standard.
- Cancer de la vessie au stade avancé : monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome de la vessie de type transitionnel.

1.1 Enfants

Les effets ototoxiques peuvent être plus sévères chez les enfants, en particulier chez ceux de moins de 5 ans (*voir 7.1.3 Populations particulières, Enfants*).

1.2 Personnes âgées

Les patients âgés, les patients ayant une atteinte rénale préexistante, les patients qui prennent d'autres médicaments néphrotoxiques et les patients mal hydratés pourraient être plus vulnérables à la néphrotoxicité. Les patients âgés pourraient être plus vulnérables à la dépression médullaire. Les patients âgés pourraient également être plus sujets à la neuropathie périphérique. *Voir*

7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi de Cisplatine injectable BP est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une surdité partielle, à moins que le médecin et le patient jugent que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques.
- Cisplatine injectable BP ne devrait pas être administré aux patients souffrant de dépression médullaire.
- Cisplatine injectable BP est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité au cisplatine, à d'autres composés renfermant du platine, à un ingrédient de la présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant (*voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*).

Lorsque ce médicament est utilisé selon les indications, le médecin doit soupeser judicieusement les bienfaits thérapeutiques par rapport au risque éventuel de toxicité.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

CISPLATINE INJECTABLE BP EST UN MÉDICAMENT CYTOTOXIQUE QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE PAR DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE. ON DOIT EFFECTUER RÉGULIÈREMENT DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES ÉPREUVES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE. IL FAUT CESSER L'EMPLOI DU MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'UNE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'UNE ANOMALIE DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE.

- Réactions de type anaphylactique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Infections, comme la sepsie, y compris des cas mortels (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Dépression médullaire (y compris des cas mortels), comme la neutropénie, la leucopénie et la thrombocytopenie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Neurotoxicité (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*) :
 - Leucoencéphalopathie, y compris un cas mortel
 - Neuropathie périphérique
 - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, y compris des cas mortels
- Toxicité rénale (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- Toxicité cardiovasculaire, comme des manifestations thromboemboliques veineuses et l'embolie pulmonaire, y compris des cas mortels (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*)
- L'administration de cisplatine avant une perfusion de paclitaxel pourrait accroître l'exposition au paclitaxel de 33 % et ainsi accentuer la neutropénie et la neurotoxicité.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de Cisplatine injectable BP chez les adultes et les enfants, en monothérapie, est de 50 à 75 mg/m², administrée en une seule dose par voie intraveineuse, toutes les 3 à 4 semaines, ou de 15 à 20 mg/m²/jour par voie intraveineuse, durant 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines.

On ne doit pas répéter l'administration de Cisplatine injectable BP avant que la créatinine sérique ne soit au-dessous de 1,5 mg/100 mL et/ou que le taux d'azote uréique du sang ne soit inférieur à 25 mg/100 mL. On peut répéter la cure lorsque les éléments sanguins circulants sont revenus à un taux acceptable (plaquettes ≥ 100 000 cellules/mm³, leucocytes ≥ 4 000 cellules/mm³). On ne doit pas

administrer les doses subséquentes de Cisplatine injectable BP avant que les résultats de l'audiogramme n'indiquent que l'acuité auditive est dans les limites de la normale.

Lorsque le médicament est utilisé en association avec d'autres agents antinéoplasiques, la dose de Cisplatine injectable BP doit être adaptée en conséquence.

4.3 Reconstitution

Préparation des solutions intraveineuses

Les aiguilles, les seringues et les dispositifs intraveineux ayant des composants en aluminium ne devraient pas être employés dans la préparation ou l'administration des solutions de Cisplatine injectable BP. Il se produirait alors une interaction entre l'aluminium et le platine contenu dans le cisplatine, occasionnant la formation d'un précipité noir visible dans la solution de cisplatine reconstituée et une perte de puissance du produit.

Diluer les solutions de Cisplatine injectable BP dans 2 litres d'une solution de dextrose à 5 % dans une moitié ou un tiers de solution saline normale, renfermant 37,5 g de mannitol.

Les solutions de Cisplatine injectable BP conviennent aux perfusions intraveineuses. Ces solutions ne contiennent pas d'agent de conservation et doivent par conséquent être utilisées dans les 24 heures. Après ce délai, jeter toute portion inutilisée afin d'éviter les risques de contamination microbienne.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur.

4.4 Administration

L'hydratation par la perfusion de 1 à 2 litres de liquide durant 8 à 12 heures est préconisée avant l'administration d'une dose de cisplatine. On doit ensuite administrer le médicament, dilué dans 2 litres d'une solution de dextrose à 5 %, en soluté salin normal 1/2 ou 1/3, renfermant 37,5 g de mannitol, en perfusion durant 6 à 8 heures. Une hydratation et un débit urinaire convenables doivent être maintenus au cours des 24 heures qui suivent.

Le cisplatine est un agent cytotoxique. On doit faire preuve de prudence lors de sa manipulation et de sa préparation. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection pour éviter tout contact avec la peau (*voir 4.3 Reconstitution, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT*). Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, il faut immédiatement bien laver la partie atteinte avec de l'eau et du savon. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, il faut rincer abondamment avec de l'eau.

5 SURDOSAGE

ON DOIT FAIRE PREUVE DE PRUDENCE POUR PRÉVENIR LE SURDOSAGE ACCIDENTEL DE L'ADMINISTRATION DE CISPLATINE INJECTABLE BP.

Le surdosage aigu par ce médicament peut entraîner une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, la surdité, la toxicité oculaire (incluant le décollement de la rétine), une dépression médullaire importante, des nausées et des vomissements rebelles et/ou la névrite. De plus, le surdosage peut entraîner la mort.

On ne connaît aucun antidote au surdosage par le cisplatine. L'hémodialyse, même effectuée pendant des heures après le surdosage, semble avoir peu d'effets sur l'élimination du platine de l'organisme en raison de la forte et rapide liaison du cisplatine aux protéines. Le traitement du surdosage devrait inclure des mesures de soutien générales visant à soutenir le patient pendant la période de toxicité. On devrait surveiller les patients pendant 3 à 4 semaines pour déceler toute toxicité à retardement.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution stérile 1 mg/mL de cisplatine	Mannitol, chlorure de sodium, eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium ont été ajoutés pour l'ajustement du pH.

Cisplatine injectable BP, à 1 mg/mL, est présenté sous forme de solution aqueuse stérile pour administration intraveineuse, en flacons de verre ambré ONCO-TAIN^{MD} de 50 mL et 100 mL. Chaque flacon est emballé individuellement dans un carton. Cisplatine injectable BP ne contient pas d'agents de conservation.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

CISPLATINE INJECTABLE BP EST UN MÉDICAMENT CYTOTOXIQUE QUI NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE PAR DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS DANS LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE. ON DOIT EFFECTUER RÉGULIÈREMENT DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES AINSI QUE DES ÉPREUVES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE. IL FAUT CESSER L'EMPLOI DU MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'UNE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU D'UNE ANOMALIE DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE.

Cisplatine injectable BP devrait être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie antinéoplasique. On doit soupeser avec soin les bienfaits pour le patient par rapport aux risques de toxicité. Les installations diagnostiques et thérapeutiques appropriées devraient être accessibles afin de permettre l'administration adéquate du traitement et la prise en charge des complications éventuelles.

Il se produit une interaction entre l'aluminium et le platine contenu dans le cisplatine, occasionnant la formation d'un précipité noir visible dans la solution de cisplatine (*voir 4.3 Reconstitution, Préparation des solutions intraveineuses*).

Comme avec tout autre composé potentiellement toxique, on devrait faire preuve de prudence lors de la manipulation du cisplatine (*voir 4.3 Reconstitution, 4.4 ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT*). Des réactions cutanées associées au contact accidentel avec le cisplatine peuvent survenir. On recommande de porter des gants. Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, il faut immédiatement bien laver la partie atteinte avec de l'eau et du savon. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, il faut rincer abondamment avec de l'eau.

Cancérogénèse et mutagenèse

Des études menées chez des animaux de laboratoire ont montré que le cisplatine a un potentiel carcinogène. On a signalé des cas de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique chez des patients traités par le cisplatine, principalement lorsque celui-ci était administré en association avec d'autres agents leucémogènes. On a également signalé l'apparition d'une leucémie aiguë chez des humains durant le traitement par ce médicament (leucémie aiguë secondaire). Dans ces cas, le cisplatine était généralement administré en association avec d'autres agents leucémogènes (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES; 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

Appareil cardiovasculaire

L'emploi du cisplatine a été associé à des cas de toxicité cardiovasculaire (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Une augmentation importante du risque de manifestation thromboembolique veineuse a été observée chez les patients ayant une tumeur solide de stade avancé qui ont été traités par le cisplatine. Des effets toxiques vasculaires ont été signalés. Ces manifestations étaient hétérogènes sur le plan clinique et incluaient l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (accident vasculaire cérébral ischémique et accident vasculaire cérébral hémorragique), la microangiopathie thrombotique (syndrome urémique hémolytique) et l'artérite cérébrale.

On a également signalé le phénomène de Raynaud chez des patients recevant une association de bléomycine et de vinblastine, avec ou sans cisplatine. Il est possible qu'une hypomagnésémie puisse survenir pendant le traitement par le cisplatine. Cependant, on ne sait pas encore si, dans ces cas, la cause du phénomène de Raynaud est la maladie, l'atteinte vasculaire sous-jacente, la bléomycine, la vinblastine, l'hypomagnésémie ou une combinaison de ces facteurs.

Des cas d'embolie pulmonaire (dont certains mortels) ont été signalés (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction oto-rhino-laryngologique

Le cisplatine injectable peut causer une ototoxicité, qui est cumulative et peut être sévère. L'ototoxicité a été observée chez jusqu'à 31 % des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine de 50 mg/m². Elle se manifeste par des acouphènes et/ou par une diminution de l'acuité auditive des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz). Occasionnellement, le patient peut avoir du mal à entendre les tons normaux de la conversation. La diminution de l'acuité auditive peut être unilatérale ou bilatérale et elle a tendance à devenir plus fréquente et plus sévère lors de l'administration de doses répétées.

Cependant, on a rarement signalé la surdité par suite de l'administration de la dose initiale de cisplatine. On ne sait pas encore si l'ototoxicité causée par le cisplatine est réversible. Les facteurs de risque additionnels d'ototoxicité comprennent la radiothérapie crânienne simultanée, le traitement par d'autres médicaments ototoxiques et l'insuffisance rénale.

Les effets ototoxiques peuvent être plus sévères chez les enfants, en particulier chez ceux de moins de 5 ans. La prévalence de la perte d'acuité auditive chez les enfants irait de 40 à 60 % selon les estimations. On doit effectuer des audiogrammes avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer les doses subséquentes de cisplatine. On a également observé une toxicité vestibulaire. Il convient d'envisager une évaluation audiométrique et vestibulaire chez tous les patients qui reçoivent du cisplatine.

L'administration concomitante et/ou séquentielle de médicaments ototoxiques – comme les antibiotiques de type aminosides ou les diurétiques de l'anse – pourrait accroître le pouvoir ototoxique du cisplatine, surtout en présence d'insuffisance rénale (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament). L'ifosfamide peut accroître la perte auditive liée au cisplatine.

Appareil digestif

Le cisplatine est un agent antinéoplasique hautement émétogène. Il est recommandé d'administrer un antiémétique en prémédication. Des nausées et des vomissements marqués sont survenus chez presque tous les patients traités par le cisplatine et ils ont parfois mené à l'interruption du traitement en raison de leur gravité. Les nausées et les vomissements peuvent commencer de 1 à 4 heures après l'administration et peuvent durer jusqu'à 72 heures. L'intensité de ces symptômes est maximale de 48 à 72 heures après l'administration. Des vomissements, des nausées et/ou l'anorexie peuvent persister, à divers degrés, jusqu'à une semaine après le traitement. Chez certains patients n'ayant pas présenté de nausées ni de vomissements le jour du traitement par le cisplatine, ces symptômes se manifestent à retardement (commençant ou persistant 24 heures ou plus après la chimiothérapie). La poursuite de l'administration d'antiémétiques après la perfusion est à envisager. Des cas de diarrhée et de stomatite ont aussi été signalés. *Voir* **8 EFFETS INDÉSIRABLES**.

Système sanguin et lymphatique

La dépression médullaire survient chez 25 à 30 % des patients traités avec le cisplatine. En général, les numérations leucocytaire et plaquettaire atteignent leur valeur minimale après 2 semaines environ, pour revenir aux valeurs préthérapeutiques en l'espace de 4 semaines dans la plupart des cas. Le cisplatine peut causer une anémie, laquelle découle parfois de l'hémolyse. Les nadirs des plaquettes et des leucocytes circulants se manifestent entre le 18^e et le 23^e jour (plage de 7,5 à 45), et un retour aux valeurs normales est observé le 39^e jour (plage de 13 à 62) chez la plupart des patients (*voir* **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

La leucopénie et la thrombocytopénie sont liées à la dose administrée, et pourraient avoir une portée clinique chez les patients recevant de fortes doses de cisplatine ou ayant déjà reçu un traitement myélosuppresseur. La leucopénie et la thrombocytopénie sont plus prononcées à des doses élevées (> 50 mg/m²) (*voir* **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'anémie (diminution de 2 g d'hémoglobine/100 mL) survient approximativement à la même fréquence et au même moment que la leucopénie et la thrombocytopénie.

Des cas de neutropénie, dont certains mortels, ont été signalés.

On a observé que le cisplatine sensibilise les érythrocytes, ce qui peut parfois entraîner des résultats positifs au test de Coombs de l'anémie hémolytique. La fréquence, la gravité et l'importance relative de cet effet par rapport à d'autres toxicités hématologiques n'ont pas été établies, mais on devrait envisager la possibilité d'un processus hémolytique chez les patients recevant le cisplatine qui présentent une chute inexplicée de l'hémoglobine. Le processus hémolytique est renversé à l'arrêt du traitement.

De la fièvre et des infections ont été signalées chez des patients présentant une neutropénie. Des décès qui pourraient être attribuables à des infections (consécutives à une dépression médullaire) ont aussi été signalés. Les patients âgés pourraient être plus vulnérables à la dépression médullaire.

Des analyses hématologiques standardisées doivent être effectuées avant le début du traitement par le cisplatine injectable, avant chaque cycle de traitement subséquent et selon les indications cliniques. Pendant et après le traitement par le cisplatine injectable, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe ou symptôme d'infection. Si une dépression médullaire sévère survient durant le traitement par le cisplatine injectable, il faut envisager une diminution de la dose et effectuer une prise en charge conforme aux normes cliniques de traitement.

Fonction hépatique

Une élévation passagère des enzymes hépatiques et de la bilirubine peut survenir lors de l'administration de cisplatine aux doses recommandées.

Système immunitaire

Le cisplatine injectable peut causer des réactions d'hypersensibilité sévères (y compris l'anaphylaxie et la mort). Les manifestations comprennent l'œdème du visage, la respiration sifflante, la tachycardie et l'hypotension. Les réactions d'hypersensibilité sont survenues quelques minutes après l'administration du cisplatine injectable chez des patients qui y avaient déjà été exposés, et elles ont pu être maîtrisées par l'administration d'épinéphrine, de corticostéroïdes et d'antihistaminiques.

Il faut surveiller l'apparition de toute réaction d'hypersensibilité chez les patients qui reçoivent du cisplatine injectable. Les médicaments et le matériel de soutien doivent être à portée de la main pour traiter les réactions d'hypersensibilité sévères. La survenue de réactions d'hypersensibilité sévères exige l'arrêt immédiat du traitement par le cisplatine injectable et la mise en route d'un traitement énergique. Le traitement par le cisplatine injectable ne doit pas être repris chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à ce médicament (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*). Des réactions croisées entre agents antinéoplasiques à base de platine ont été signalées. Il y a eu des cas de récurrence de réaction d'hypersensibilité sévère après l'essai d'un agent différent à base de platine.

Infections et infestations

Des cas d'infection et de sepsie (dont certains cas mortels) ont été signalés. Des cas de tuberculose ont aussi été signalés.

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection peuvent se produire durant l'administration de cisplatine injectable. On a signalé une toxicité locale des tissus mous à la suite de l'extravasation du cisplatine injectable. La sévérité de la toxicité locale des tissus semble être liée à la concentration de la solution de cisplatine

injectable. La perfusion de solutions de cisplatine injectable à des concentrations supérieures à 0,5 mg/mL peut entraîner une cellulite, une fibrose ou une nécrose des tissus, de la douleur, de l'œdème ou un érythème.

Étant donné le risque d'extravasation, il est recommandé de surveiller étroitement le point de perfusion au cours de l'administration du médicament.

Surveillance et épreuves de laboratoire

- Le cisplatine entraîne une néphrotoxicité cumulative pouvant être intensifiée par les antibiotiques de type aminoside. Par conséquent, on devrait mesurer la clairance de la créatinine, les concentrations de créatinine sérique, d'azote uréique du sang, de magnésium, de sodium, de potassium et de calcium avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer chaque cure subséquente.
- L'ototoxicité induite par le cisplatine est cumulative. Une évaluation audiométrique devrait être effectuée avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer chaque dose subséquente de médicament (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).
- On devrait surveiller les numérations globulaires périphériques chaque semaine. Le traitement devra être interrompu si les résultats le justifient.
- Il faut évaluer périodiquement la fonction hépatique
- Il faut effectuer des examens neurologiques à intervalles réguliers (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Déséquilibre des électrolytes sériques

L'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypophosphatémie ont été notées chez des patients recevant du cisplatine et elles sont probablement liées à des lésions des tubules rénaux. On a parfois signalé une tétanie chez les patients souffrant d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie. Généralement, les concentrations d'électrolytes sériques retournent à la normale lorsqu'on administre des suppléments d'électrolytes et qu'on arrête le traitement par le cisplatine. On a également signalé le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

On a signalé des cas d'arthralgie et de myalgie.

Système nerveux

Le cisplatine injectable peut causer une neuropathie périphérique liée à la dose qui peut s'aggraver après plusieurs cycles d'administration du médicament. La neuropathie peut également survenir à retardement, de 3 à 8 semaines après l'administration de la dernière dose de cisplatine pour injection. La neuropathie peut continuer d'évoluer même après l'arrêt du traitement. Cette neuropathie, qui peut être irréversible, se présente sous forme de paresthésie selon une distribution en chaussettes ou en gants, d'aréflexie et de perte de la sensibilité proprioceptive et vibratoire. Une perte de la fonction motrice a également été signalée. Des cas graves de leucoencéphalopathie et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dont certains mortels, ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (*voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Certains patients ont manifesté des signes de neurotoxicité, habituellement caractérisée par des neuropathies périphériques. Les neuropathies attribuables au cisplatine peuvent survenir à la suite d'un traitement prolongé (de 4 à 7 mois); cependant, on a noté des symptômes neurologiques par suite de l'administration d'une seule dose. La neuropathie peut évoluer après l'arrêt du traitement. Des cas de signe de Lhermitte, de myélopathie de la colonne dorsale, de neuropathie autonome, de leucoencéphalopathie et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ont aussi été signalés.

On devrait arrêter le traitement par le cisplatine dès l'apparition des premiers symptômes. Les données préliminaires semblent indiquer que la neuropathie périphérique peut être irréversible chez certains patients.

Il importe d'effectuer un examen neurologique avant l'instauration du traitement par le cisplatine injectable, à intervalles appropriés durant le traitement et après l'arrêt du traitement. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement par le cisplatine injectable chez les patients qui présentent une neuropathie périphérique symptomatique. Les patients âgés pourraient être plus sujets à la neuropathie périphérique.

Des crampes musculaires subites et de courte durée ont été signalées. Elles se sont produites habituellement chez des patients qui avaient reçu une dose cumulative relativement élevée de cisplatine et qui présentaient une neuropathie périphérique à un stade relativement avancé.

On a également signalé une perte du goût, des convulsions, des troubles de l'élocution et des pertes de mémoire.

Toxicité oculaire

La névrite optique, l'œdème papillaire et la cécité cérébrale ont été rarement signalés chez des patients recevant des doses standards recommandées de cisplatine. L'amélioration et/ou le rétablissement total surviennent habituellement après l'arrêt du traitement par le cisplatine. On a administré des stéroïdes avec ou sans mannitol, mais leur efficacité n'a pas été établie.

On a signalé une vision trouble et une altération de la perception des couleurs à la suite de l'administration de doses plus élevées ou plus fréquentes de cisplatine que celles recommandées. L'altération de la perception des couleurs se manifeste par une perte de la discrimination des couleurs, particulièrement de celles de l'axe bleu-jaune. L'examen du fond de l'œil ne révèle qu'une pigmentation irrégulière de la rétine dans la région maculaire.

Autres toxicités

Les autres effets toxiques non fréquents sont les anomalies cardiaques, le hoquet, l'élévation des concentrations sériques d'amylase et l'éruption cutanée. L'alopécie a également été signalée.

On a rarement signalé une toxicité locale des tissus mous à la suite de l'extravasation du cisplatine. L'infiltration des solutions de cisplatine peut entraîner la cellulite, la fibrose, la nécrose des tissus, la phlébite, la douleur, l'œdème et l'érythème. Des cas de pyrexie, d'asthénie et de malaise ont aussi été signalés.

Fonction rénale

Il importe de maintenir une hydratation suffisante avant, pendant et après l'administration de cisplatine injectable (*voir 4.4 Administration*). Le cisplatine peut causer une toxicité rénale sévère, y compris une insuffisance rénale aiguë.

À la posologie recommandée, le cisplatine est administré toutes les 3 à 4 semaines, pas plus fréquemment. L'insuffisance rénale est le principal facteur de toxicité limitant la dose de cisplatine; cet effet est cumulatif et relié à la dose. La toxicité rénale a été notée chez 28 à 36 % des patients traités avec une dose unique de 50 mg/m². Cette réaction est tout d'abord observée durant la deuxième semaine et elle se manifeste par une élévation des concentrations d'azote uréique du sang, de créatinine, d'acide urique sérique et/ou par une diminution de la clairance de la créatinine. La toxicité rénale se prolonge et est de plus en plus sévère avec des cures répétées du médicament. Il faut mesurer la clairance de la créatinine et les concentrations de créatinine sérique, d'azote uréique du sang et d'électrolytes sériques, y compris le magnésium, avant d'instaurer le traitement, puis selon les indications cliniques. Une supplémentation en magnésium est à envisager selon les besoins cliniques. La fonction rénale doit retourner à la normale avant qu'on puisse administrer une autre dose de cisplatine.

L'altération de la fonction rénale a été associée à une atteinte des tubules rénaux. L'administration de cisplatine en perfusion pendant 6 à 8 heures avec une hydratation par voie intraveineuse et une diurèse au mannitol a été utilisée pour réduire le risque de néphrotoxicité. Cependant, malgré la prise de ces mesures, la toxicité rénale peut quand même survenir.

Les patients ayant une atteinte rénale préexistante, les patients âgés, les patients qui prennent d'autres médicaments néphrotoxiques et les patients mal hydratés pourraient être plus vulnérables à la néphrotoxicité.

Il convient d'envisager d'autres options de traitement ou de réduire la dose de cisplatine injectable chez les patients ayant une atteinte rénale préexistante ou dont la clairance de la créatinine se met à diminuer de façon marquée durant le traitement par le cisplatine injectable, conformément aux normes cliniques de traitement.

Les antibiotiques de type aminosides, s'ils sont administrés avec le cisplatine ou dans les 1 à 2 semaines suivant l'administration de celui-ci, peuvent en accentuer les effets néphrotoxiques (*voir 9.4 Interactions médicament-médicament*). Les effets toxiques de l'ifosfamide sur les reins pourraient être accrus chez les patients qui reçoivent ou ont déjà reçu du cisplatine.

Selon des données publiées, le cisplatine pourrait réduire l'élimination des substances principalement éliminées par la voie rénale et accentuer leur toxicité. Dans quelques cas, une réduction des taux sanguins de lithium a été observée après l'administration de cisplatine en association avec la bléomycine et l'étoposide. La surveillance des taux de lithium est donc recommandée.

L'hyperuricémie survient approximativement à la même fréquence que les élévations des taux d'azote uréique du sang et de créatinine sérique. Elle est plus prononcée après l'administration de doses supérieures à 50 mg/m², et les concentrations maximales d'acide urique sont généralement atteintes entre le 3^e et 5^e jour suivant l'administration de la dose. L'allopurinol constitue un traitement de l'hyperuricémie qui réduit efficacement les taux d'acide urique.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'instauration du traitement par le cisplatine. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le cisplatine et pendant au moins 29 semaines (7 mois) après l'administration de la dernière dose. Des cas de spermatogenèse anormale et d'azoospermie ont été signalés. Il faut conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le cisplatine et pendant au moins 17 semaines (4 mois) après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Le cisplatine peut causer des anomalies de la spermatogenèse et une azoospermie chez les patients de sexe masculin (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Même si les anomalies de la spermatogenèse peuvent être réversibles, il faut aviser les hommes qui reçoivent un traitement par le cisplatine des effets indésirables possibles de ce médicament sur la fertilité masculine. Par conséquent, il faut toujours conseiller aux hommes traités par le cisplatine d'utiliser un condom lors de tout contact sexuel avec des femmes en âge de procréer. Les patients ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par le cisplatine et jusqu'à 2 ans après. En raison du risque accru associé à la conception, les patients devraient bénéficier d'un counselling génétique avant le traitement par le cisplatine et jusqu'à 2 ans après celui-ci. En cas de grossesse chez la partenaire d'un patient qui prend du cisplatine, il est recommandé d'orienter la femme enceinte vers un service de counselling génétique afin qu'elle puisse subir une évaluation et obtenir des conseils.

D'après des données cliniques et des données non cliniques, le cisplatine peut altérer la fertilité féminine. L'emploi du cisplatine a été associé à une insuffisance ovarienne, à une ménopause précoce et à une baisse de la fertilité résultant d'un effet cumulatif et proportionnel à la dose.

Les femmes comme les hommes devraient demander conseil sur les moyens à prendre pour préserver leur fertilité avant de commencer le traitement.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Des cas d'embolie pulmonaire (dont certains cas mortels) ont été signalés. Des cas de toxicité pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant le cisplatine en association avec la bléomycine ou le 5-fluorouracile.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le cisplatine peut s'avérer nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Ce médicament est mutagène chez les bactéries et produit des aberrations chromosomiques dans les cellules animales de cultures tissulaires. De plus, il exerce des effets tératogènes et embryotoxiques chez les souris. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer de ne pas devenir enceintes. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant le traitement, on devrait l'informer des risques possibles pour le fœtus (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse*).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Du cisplatine et des métabolites actifs du cisplatine ont été détectés dans le lait de femmes traitées par le cisplatine. Les patientes qui reçoivent du cisplatine ne doivent pas allaiter durant leur traitement ni pendant 1 mois suivant la dernière dose. Le traitement doit être temporairement ou définitivement interrompu, tout en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

L'ototoxicité, qui est importante et qui peut être plus prononcée chez les enfants, se manifeste par des acouphènes et/ou par une perte d'acuité auditive dans les hautes fréquences et occasionnellement par la surdité. Des cas de perte auditive d'apparition tardive ont été signalés chez des enfants. Un suivi de longue durée est recommandé chez cette population. Puisque ce type de toxicité est cumulatif, une évaluation audiométrique devrait être effectuée avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer chaque dose de médicament (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction oto-rhino-laryngologique*).

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés, les patients ayant une atteinte rénale préexistante, les patients qui prennent d'autres médicaments néphrotoxiques et les patients mal hydratés pourraient être plus vulnérables à la néphrotoxicité (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*). Les patients âgés peuvent être plus vulnérables à la dépression médullaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique*). Les patients âgés peuvent être plus sujets à la neuropathie périphérique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés après l'administration de cisplatine (> 10 %) étaient d'ordre hématologique (leucopénie, thrombocytopénie et anémie), gastro-intestinal (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), auriculaire (troubles de l'audition) et rénal (insuffisance rénale, néphrotoxicité, hyperuricémie et fièvre).

Des effets toxiques sur les reins ou la moelle osseuse et une altération des fonctions auditives ont été signalés chez jusqu'à un tiers des patients après la prise d'une dose unique de cisplatine. Ces effets indésirables sont généralement liés à la dose et cumulatifs. L'ototoxicité peut être plus sévère chez les enfants.

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) :

- Leucémie aiguë secondaire (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse*)
- Manifestations thromboemboliques (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire*)
- Ototoxicité (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction oto-rhino-laryngologique*)
- Nausées et vomissements (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif*)
- Dépression médullaire (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique*)

- Réactions d'hypersensibilité (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire)
- Infection et sepsie (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et infestations)
- Neurotoxicité (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux)
- Toxicité oculaire (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité oculaire)
- Extravasation (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Autres toxicités)
- Toxicité rénale/néphrotoxicité (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale)
- Embolie pulmonaire (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Les effets indésirables suivants ont été observés dans les études cliniques ayant porté sur CISPLATINE INJECTABLE BP et après la mise sur le marché de ce produit. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Épreuves de laboratoire	
Rare	Augmentation des taux sériques d'amylase, réduction des taux d'albumine
Très rare	Augmentation des taux de fer
Troubles cardiaques	
Fréquent	Troubles du rythme cardiaque (y compris bradycardie et tachycardie) et autres anomalies à l'ECG (p. ex., modifications du segment ST), symptômes ischémiques*
Rare	Infarctus du myocarde
Très rare	Arrêt cardiaque
Fréquence indéterminée	Maladie cardiaque
Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées (y compris kystes ou polypes)	
Rare	Leucémie aiguë
Troubles sanguins et lymphatiques	
Très fréquent	Insuffisance médullaire, thrombocytopénie, leucopénie et anémie
Rare	Anémie hémolytique à test de Coombs positif, dépression médullaire sévère (y compris agranulocytose et anémie aplastique)
Rare à très rare	Microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique)
Fréquence indéterminée	Neutropénie
Troubles du système nerveux	

Fréquent	Neurotoxicité caractérisée, par exemple, par une neuropathie périphérique (typiquement bilatérale et sensorielle)
Peu fréquent	Symptômes neurotoxiques (tremblements, faiblesse musculaire, neuropathie autonome, myélopathie, syndrome de Lhermitte, névrite optique, convulsions)
Rare	Manifestation vasculaire cérébrale, perte du sens du toucher, perte du sens du goût, artérite cérébrale, encéphalopathie, occlusion de l'artère carotide, dysfonctionnement cérébral (confusion, troubles de l'élocution, perte de mémoire, paralysie), leucoencéphalopathie et syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible
Très rare	Névrite rétrobulbaire unilatérale avec perte d'acuité visuelle
Fréquence indéterminée	Hémorragie cérébrale, perte du sens du goût causée par un accident vasculaire cérébral ischémique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Achromatopsie acquise, œdème papillaire
Rare	Cécité d'origine corticale
Rare à très rare	Divers degrés de cécité
Fréquence indéterminée	Vision trouble, névrite optique, pigmentation de la rétine
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Très fréquent	Ototoxicité, acouphène, perte auditive
Fréquent	Surdité, toxicité vestibulaire
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Vomissements, nausées, perte d'appétit, diarrhée
Rare	Mucosite buccale, stomatite
Fréquence indéterminée	Anorexie, hoquet
Troubles rénaux et urinaires	
Très fréquent	Perturbation de la fonction rénale
Fréquent à très fréquent	Nécrose tubulaire
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale (y compris une hausse des taux sanguins d'urée et de créatinine et des taux sériques d'acide urique et/ou une baisse de la clairance de la créatinine), maladie tubulaire rénale
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Peu fréquent	Alopécie
Fréquence indéterminée	Éruption cutanée

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Fréquence indéterminée	Crampes musculaires, myalgie
Troubles endocriniens	
Peu fréquent	Hypersécrétion de vasopressine (SIADH/syndrome de Schwartz-Bartter)
Fréquence indéterminée	Taux élevé d'amylase dans le sang
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyponatrémie
Fréquent à très fréquent	Hyperuricémie
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie
Rare	Tétanie
Fréquence indéterminée	Déshydratation
Infections et infestations	
Fréquent	Sepsie
Fréquence indéterminée	Infections (qui peuvent être mortelles)
Troubles vasculaires	
Fréquent	Thromboembolie veineuse
Rare	Hypertension
Rare à très rare	Syndrome de Raynaud
Très rare	Troubles vasculaires (ischémie cérébrale ou coronarienne, réduction de la circulation périphérique liée au syndrome de Raynaud)
Fréquence indéterminée	Microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique)
Effets généraux ou réaction au point d'administration	
Très fréquent	Fièvre
Fréquent	Œdèmes locaux, douleur et érythème, nécrose et ulcération de la peau et phlébite au point d'injection
Rare à très rare	Extravasation au point d'administration associée à des lésions des tissus mous telles que la cellulite et la fibrose
Fréquence indéterminée	Fatigue, malaise
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Des réactions allergiques peuvent survenir et se manifester par une éruption cutanée, de l'urticaire, un érythème ou un prurit.

	Réactions anaphylactoïdes (manifestations signalées : hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème facial et fièvre)
Fréquence indéterminée	Bouffées vasomotrices
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	Réduction réversible de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques et de la quantité de bilirubine dans le sang
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire, toxicité pulmonaire (en association avec la bléomycine ou le 5-fluorouracile)
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires	
Peu fréquent	Perturbation de la spermatogenèse, troubles de l'ovulation, gynécomastie douloureuse
Fréquence indéterminée	Azoospermie

* Ont été signalés surtout en cas d'association avec d'autres médicaments cytostatiques.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le cisplatine est généralement associé à d'autres médicaments cytostatiques ayant des mécanismes d'action similaires. Les effets toxiques des médicaments peuvent s'additionner dans de telles situations.

L'utilisation concomitante de médicaments myélosuppresseurs ou de radiothérapie accentue l'effet myélosuppresseur du cisplatine.

9.4 Interactions médicament-médicament

- *Anticonvulsivants* : Durant le traitement par le cisplatine, les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants peuvent descendre à des niveaux sous-optimaux. Lors d'une étude randomisée, menée chez des patientes atteintes de cancer avancé des ovaires, la durée de la réponse a été réduite lors de l'administration simultanée de pyridoxine, d'altrétamine (hexaméthylmélatmine) et de cisplatine. Le cisplatine peut entraîner une baisse des taux sériques de phénytoïne, possiblement due à l'absorption moindre et/ou au métabolisme accru de celle-ci. Une altération de l'absorption de la carbamazépine et du valproate de sodium a aussi été signalée. Il est donc essentiel de surveiller adéquatement la concentration plasmatique des anticonvulsivants durant le traitement par le cisplatine.
- *Médicaments néphrotoxiques* : Les antibiotiques de type aminosides, s'ils sont administrés avec le cisplatine ou dans les 1 à 2 semaines suivant l'administration de celui-ci, peuvent en accentuer les effets néphrotoxiques (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Les effets toxiques de l'ifosfamide sur les reins pourraient être accrus chez les patients qui reçoivent ou ont déjà reçu du cisplatine.

- *Médicaments excrétés par voie rénale* : Selon des données publiées, le cisplatine pourrait réduire l'élimination des substances principalement éliminées par la voie rénale et accentuer leur toxicité. Dans quelques cas, une réduction des taux sanguins de lithium a été observée après l'administration de cisplatine en association avec la bléomycine et l'étoposide. La surveillance des taux de lithium est donc recommandée.
- *Médicaments ototoxiques* : L'administration concomitante et/ou séquentielle de médicaments ototoxiques – comme les antibiotiques de type aminosides ou les diurétiques de l'anse – pourrait accroître le pouvoir ototoxique du cisplatine, surtout en présence d'insuffisance rénale (**voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). L'ifosfamide peut accroître la perte auditive liée au cisplatine.
- *Anticoagulants* : Il est impératif de surveiller le RIN lors de l'administration concomitante de cisplatine et d'anticoagulants oraux (warfarine et autres dérivés de la coumarine).
- *Paclitaxel* : L'administration de cisplatine avant une perfusion de paclitaxel pourrait accroître l'exposition au paclitaxel de 33 % et ainsi accentuer la neutropénie et la neurotoxicité (**voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le cisplatine possède des propriétés biochimiques semblables à celles des agents alkylants bifonctionnels produisant des liaisons croisées intrabrins et interbrins dans l'ADN. Il n'est apparemment pas spécifique au cycle cellulaire. Le principal mécanisme de l'activité cytotoxique est la liaison du cisplatine à l'ADN génomique dans le noyau cellulaire, qui mène à la formation de liaisons croisées interbrins et intrabrins. Ces liaisons interfèrent avec les mécanismes normaux de transcription et/ou de réplication de l'ADN et déclenchent des processus cytotoxiques qui conduisent à la mort cellulaire. L'activité antitumorale du cisplatine a été démontrée pour la première fois contre le sarcome 180 et la leucémie L1210.

10.2 Pharmacodynamie

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.

Des enquêtes subséquentes ont montré une activité significative du cisplatine IP en tant qu'agent unique sur plusieurs tumeurs expérimentales, comme suit :

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

10.3 Pharmacocinétique

Administration et distribution :

Après un bolus ou après une perfusion intraveineuse administrée sur une période de 2 à 7 heures à des doses allant de 50 à 100 mg/m², la demi-vie plasmatique du cisplatine est d'environ 30 minutes. Le rapport cisplatine-platine total libre (ultrafiltrable) dans le plasma se situe entre 0,4 et 1,1 après l'administration d'une dose de 100 mg/m². Après une seule injection IV de cisplatine chez les chiens, la demi-vie de phase rapide était de moins d'une heure, et la demi-vie de phase lente était d'environ 5 jours. Une quantité d'environ 60 à 70 % de la dose était récupérée dans l'urine dans les quelques premières heures suivant le traitement⁽²⁾.

Le cisplatine ne se lie pas instantanément ni de façon réversible aux protéines plasmatiques, caractéristique de la liaison normale entre les protéines et le médicament. Cependant, le platine contenu dans le cisplatine se lie aux protéines plasmatiques. Les complexes ainsi formés sont éliminés lentement, leur demi-vie étant de 5 jours ou plus.

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 intraveineuse à des 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 tissu: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 l'administration de doses de cisplatine allant de 20 à 120 mg/m², les concentrations de platine sont les plus élevées dans le foie, la prostate et les reins, elles sont un peu plus faibles dans la vessie, les muscles, les testicules, le pancréas et la rate et elles sont le plus faibles dans les intestins, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, le cerveau et le cervelet. Le platine est présent dans les tissus jusqu'à 180 jours après la dernière administration. Sauf dans le cas des tumeurs intracérébrales, les concentrations de platine dans les tumeurs sont généralement plus faibles que les concentrations décelées dans l'organe où se trouve la tumeur. Chez un même patient, différents foyers métastatiques peuvent présenter différentes concentrations de platine. Les métastases hépatiques présentent les

concentrations les plus élevées de platine, mais celles-ci sont cependant similaires à celles notées dans le foie normal.

Élimination :

À la suite de l'administration d'un éventail de doses par bolus ou par perfusion sur une période allant jusqu'à 24 heures, environ 10 à 40 % du platine administré est excrété dans l'urine en l'espace de 24 heures. On trouve des quantités moyennes semblables de platine dans l'urine après l'administration quotidienne du médicament pendant 5 jours consécutifs. Le cisplatine intact représente la plus grande fraction de platine excrétée dans l'urine 1 heure après l'administration. La clairance rénale du cisplatine dépasse la clairance de la créatinine. La clairance rénale du platine libre (ultrafiltrable) dépasse également la clairance de la créatinine; elle n'est pas linéaire et elle dépend de la dose, du débit urinaire et de la variabilité de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires chez chaque patient. Il n'existe pas de corrélation étroite entre la clairance rénale du platine libre (ultrafiltrable) ou du cisplatine et la clairance de la créatinine. Il existe un risque d'accumulation de platine libre (ultrafiltrable) dans le plasma lorsque le cisplatine est administré quotidiennement, mais ce n'est pas le cas lorsqu'il est administré de façon intermittente.

Bien que de petites quantités de platine soient présentes dans la bile et le gros intestin par suite de l'administration du cisplatine, l'excrétion du platine dans les fèces semble négligeable.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les fioles de Cisplatine injectable BP sont conservées à la température ambiante entre 15 et 25 °C. Ne pas réfrigérer, ni congeler, les solutions de cisplatine car un précipité se formerait. Protéger de la lumière.

Le produit est offert en flacon ONCO-TAINMD (flacon de verre ambré pourvu d'une gaine de plastique polytéréphtalate 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.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

1. Les solutions de Cisplatine injectable BP doivent être préparées sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II).
2. Le cisplatine est cytotoxique. Le personnel qui prépare les solutions de Cisplatine injectable BP doit porter des gants de PVC, des lunettes de protection, ainsi qu'une blouse et un masque jetables.
3. Les aiguilles, seringues, flacons et tout autre matériel ayant pu être en contact avec le Cisplatine injectable BP doivent être mis à part et incinérés à 1000 °C ou plus. Les contenants hermétiquement fermés risquent d'exploser. Les flacons intacts doivent être retournés au fabricant qui se chargera de les détruire. Il faut prendre les précautions qui s'imposent au moment où l'on emballe le matériel pour le transport.
4. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement du Cisplatine injectable BP doit se soumettre à des analyses de sang tous les six mois.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

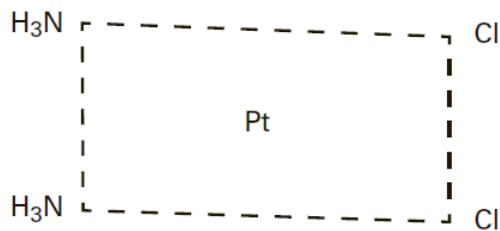
Dénomination commune : Cisplatine

Nom chimique : 1) platinum, diamminedichloro-(SP-4-2)

2) cis-diamminedichloroplatinum

Formule moléculaire et masse moléculaire : Pt N₂H₆Cl₂, 300,06

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le cisplatine est un complexe de métal lourd renfermant un atome central de platine entouré de deux atomes de chlore et de deux molécules d'ammoniac dans la position cis. Le cisplatine est une fine poudre jaune qui est soluble dans le diméthylformamide à un maximum de 1 %.

14 ÉTUDES CLINIQUES

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Paramètres toxicologiques du cisplatine

Voie intraveineuse

	Souris Dose unique		Chiens				Singes QD x 5 jours	
			Dose unique		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	1,94 (ou moins)
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 sévère 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 ou une colite sévère, une atrophie sévère des tissus lymphoïdes et une hypoplasie modérée à sévère de la moelle osseuse. L'un des deux singes présentait également une néphrose sévère, une nécrose myocardique focale marquée, une myocardite, une atrophie sévère 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 aucun signe histopathologique après une période d'observation de 61 à 129 jours, à l'exception d'un chien ayant montré une atrophie marquée de la glande prostatique et d'un singe ayant montré une néphrite interstitielle possiblement liée au médicament.

Mutagénicité

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

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

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

D'après des observations non cliniques chez des souris, l'administration de cisplatine (5 mg/kg par voie intrapéritonéale) a causé des lésions directes aux ovocytes contenus dans les follicules primordiaux, menant à l'apoptose.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Cisplatine injectable BP

Solution stérile pour injection de cisplatine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Cisplatine injectable BP** et chaque fois que vous recevez une injection. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Cisplatine injectable BP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Cisplatine injectable BP peut causer des effets secondaires graves et possiblement mortels, dont les suivants :

- **Réactions allergiques sévères**, qui peuvent apparaître dans les minutes qui suivent l'administration de Cisplatine injectable BP.
- **Infections graves, parfois mortelles**, y compris la sepsie (réaction sévère à une infection), qui peuvent être causées par une diminution du nombre de globules blancs (cellules chargées de lutter contre les infections).
- **Dépression médullaire (ou myélosuppression) grave, parfois mortelle**, qui peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs et de plaquettes.
- **Neurotoxicité** (lésions au système nerveux, y compris au cerveau et au système nerveux périphérique) :
 - **Leucoencéphalopathie** (modification de la matière du cerveau). Cette réaction est parfois mortelle.
 - **Neuropathie périphérique** (lésions des nerfs situés ailleurs que dans le cerveau et la moelle épinière).
 - Syndrome d'**encéphalite postérieure réversible** (gonflement de certaines parties du cerveau).
- **Troubles rénaux**, y compris la diminution du volume d'urine et l'enflure des jambes, des chevilles ou des pieds.
- **Troubles cardiaques**, y compris la formation de caillots sanguins dans les veines ou les poumons, qui peuvent provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Ces réactions sont parfois mortelles.

Le fait de recevoir du cisplatine avant de recevoir du paclitaxel pourrait accroître la concentration de paclitaxel dans le sang et ainsi accentuer la neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) et la neurotoxicité (lésions au système nerveux).

Pourquoi utilise-t-on Cisplatine injectable BP?

Cisplatine injectable BP est utilisé pour traiter certains types de :

- cancers de l'ovaire;
- cancers des testicules;
- cancers de la vessie.

Comment Cisplatine injectable BP agit-il?

Cisplatine injectable BP appartient à une famille de médicaments appelés *antinéoplasiques* ou *agents cytotoxiques*, ou encore *médicaments de chimiothérapie*. Cisplatine injectable BP peut être employé seul ou combiné avec d'autres agents anticancéreux.

Cisplatine injectable BP contient un platine et est utilisé comme agent anticancéreux pour perturber la croissance des cellules cancéreuses et finalement les détruire.

Les cellules cancéreuses sont comme des cellules normales qui se sont tellement modifiées qu'elles se multiplient de façon incontrôlée dans le corps. Comme la croissance des cellules normales peut aussi être affectée par le cisplatine, d'autres effets peuvent se produire (*voir Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Cisplatine injectable BP?*).

Quels sont les ingrédients de Cisplatine injectable BP?

Ingrédient médicamenteux : cisplatine

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, mannitol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, et eau pour injection.

Cisplatine injectable BP se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Cisplatine injectable BP, à 1 mg/mL

Offert sous forme de solution aqueuse stérile pour administration intraveineuse, en flacons de verre ambré ONCO-TAIN^{MD} de 50 mL et 100 mL. Chaque flacon à usage unique est emballé en carton individuel.

Cisplatine injectable BP ne contient pas d'agents de conservation.

N'utilisez pas Cisplatine injectable BP dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au cisplatine ou à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament (mentionné dans la section **Quels sont les ingrédients de Cisplatine injectable BP?**);
- si vous avez déjà présenté des réactions allergiques à un médicament anticancéreux similaire (comme ceux qui contiennent un platine);
- si vous avez des problèmes de reins (à moins d'un avis contraire de votre professionnel de la santé);
- si vous avez des troubles de l'audition (à moins d'un avis contraire de votre professionnel de la santé);
- si le nombre de vos globules rouges est très faible (une affection appelée « myélosuppression » ou « dépression médullaire »). Votre professionnel de la santé vérifiera votre taux de globules rouges au moyen d'une analyse sanguine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Cisplatine injectable BP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez récemment reçu ou allez recevoir un vaccin;
- prenez des médicaments qui peuvent endommager les reins. Votre professionnel de la santé vous évaluera régulièrement;
- avez des problèmes cardiaques;
- avez un problème lié à la formation de caillots de sang dans vos vaisseaux sanguins, comme :
 - une inflammation douloureuse des veines (thrombophlébite);
 - une obstruction d'un vaisseau sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde ou TVP);
 - une obstruction d'un vaisseau sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire).
- avez de l'anémie ou une diminution de l'activité de la moelle osseuse (pouvant entraîner une diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sanguines);
- avez tout type d'infection (p. ex., sinusite, abcès dentaire);
- avez des troubles de l'audition;
- avez des problèmes de reins;
- avez une maladie du foie;
- avez un engourdissement ou une faiblesse dans les bras ou les jambes;
- avez des étourdissements ou une sensation de vertige, surtout en vous relevant rapidement;
- avez des troubles de la vision;
- avez des problèmes musculaires;
- avez de faibles taux de magnésium ou de calcium.

Autres mises en garde :

- **Enfants (moins de 18 ans) :**
 - Les problèmes d'audition découlant de l'utilisation de Cisplatine injectable BP peuvent être plus sévères chez les enfants, en particulier ceux âgés de moins de 5 ans.
- **Adultes (âgés de 65 ans ou plus) :**
 - Les adultes âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets secondaires tels qu'une diminution de la fonction de la moelle osseuse, des problèmes de reins et des problèmes de nerfs.
- Ne recevez aucun vaccin pendant votre traitement par Cisplatine injectable BP sans en avoir d'abord parlé avec votre professionnel de la santé.
- **Femmes traitées – Grossesse et allaitement**
 - Évitez de tomber enceinte pendant que vous recevez Cisplatine injectable BP. Ce médicament pourrait avoir des effets nocifs sur le bébé à naître.
 - Si vous êtes enceinte, pouvez devenir enceinte ou pensez que vous êtes enceinte, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des risques spécifiques d'un traitement par Cisplatine injectable BP.

- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles, pendant toute la durée du traitement par Cisplatine injectable BP et pendant au moins 7 mois après l'administration de votre dernière dose.
- Si vous tombez enceinte pendant votre traitement, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Le cisplatine passe dans le lait maternel. Évitez d'allaiter durant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière dose.
- **Hommes traités – Grossesse**
 - Employez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est apte à devenir enceinte. Vous devez utiliser cette méthode contraceptive pendant toute la durée du traitement par Cisplatine injectable BP et pendant au moins 4 mois après l'administration de votre dernière dose.
- **Fertilité – Femmes et hommes traités**
 - Le traitement par Cisplatine injectable BP peut altérer la capacité d'avoir des enfants dans l'avenir. Si vous avez des questions à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- **Analyses :** Durant le traitement par Cisplatine injectable BP, on fera régulièrement des analyses de sang et d'urine. Les résultats indiqueront à votre professionnel de la santé l'effet de Cisplatine injectable BP sur votre sang, votre foie et vos reins. Votre professionnel de la santé vérifiera également si vous faites des caillots de sang, si vos nerfs sont endommagés ou si votre audition est altérée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Cisplatine injectable BP :

- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions (p. ex., la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium);
- les médicaments qui sont toxiques pour les reins, comme certains antibiotiques (aminosides), et certains médicaments anticancéreux, comme l'ifosfamide;
- les médicaments qui sont excrétés ou éliminés par les reins, comme le lithium (utilisé pour traiter le trouble bipolaire).
 - Lorsque Cisplatine injectable BP est administré en association avec la bléomycine et l'étoposide (d'autres médicaments anticancéreux), il pourrait réduire la quantité de lithium dans le sang.
 - Le taux de lithium doit être surveillé durant le traitement;
- les médicaments qui peuvent causer des problèmes d'oreilles (perte d'audition ou problèmes d'équilibre), comme les antibiotiques de type aminosides ou les diurétiques de l'anse;
- les médicaments servant à éclaircir le sang (comme la coumarine et la warfarine);
- le paclitaxel (utilisé pour traiter le cancer).

Comment Cisplatine injectable BP s'administre-t-il?

Cisplatine injectable BP ne doit vous être administré que sous la surveillance de professionnels de la santé spécialisés dans l'emploi de médicaments de chimiothérapie.

Cisplatine injectable BP est administré par une injection lente dans une veine.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de Cisplatine injectable BP qui vous convient. Il décidera aussi à quelle fréquence et pendant combien de temps vous recevrez ce traitement. Ces décisions dépendent de votre état et d'autres facteurs, comme :

- votre poids,
- votre âge,
- vos analyses sanguines,
- le fonctionnement de vos reins, de votre foie et de vos oreilles,
- les autres médicaments qui vous sont administrés en même temps, s'il y a lieu.

Il y aura un intervalle d'environ 3 ou 4 semaines entre vos doses.

Vous recevrez une quantité additionnelle de liquide avant et après chaque dose de Cisplatine injectable BP. Le cisplatine peut avoir un effet sur les reins, et une quantité additionnelle de liquide peut contribuer à empêcher les dommages aux reins.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé change votre dose de Cisplatine injectable BP ou qu'il mette fin à votre traitement pour de bon. Ces décisions pourraient être prises si vous éprouvez certains effets secondaires.

Surdose :

Ce médicament vous sera administré dans un hôpital, sous la supervision d'un professionnel de la santé. Il est peu probable que vous en receviez trop ou pas assez, mais en cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé. En cas de surdose, vous pourriez éprouver des effets secondaires accrus. Votre professionnel de la santé pourrait alors vous administrer d'autres traitements pour soulager les symptômes associés à ces effets secondaires.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Cisplatine injectable BP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous sautez une dose, votre professionnel de la santé vous dira à quel moment vous devrez recevoir votre prochaine perfusion de Cisplatine injectable BP.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Cisplatine injectable BP?

Lorsque vous recevez Cisplatine injectable BP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Accélération du rythme cardiaque (tachycardie)
- Basse pression sanguine (hypotension)
- Inflammation des vaisseaux sanguins de la tête (artérite cérébrale)
- Vomissements

- Trouble de l'alimentation caractérisé par un poids corporel anormalement bas (anorexie)
- Diarrhée
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Tuberculose
- Chute de cheveux (alopécie)
- Production anormale de spermatozoïdes (spermatogenèse anormale)
- Absence de spermatozoïdes (azoospermie)
- Faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie)
- Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie)
- Faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Faible taux de phosphore dans le sang (hypophosphatémie)
- Fièvre (pyrexie)
- Faiblesse ou manque d'énergie (asthénie)
- Saignements de nez
- Perte d'appétit
- Constipation
- Daltonisme
- Gonflement du nerf optique qui relie l'œil au cerveau (œdème papillaire)
- Fatigue
- Déshydratation
- Haute pression sanguine (hypertension)
- Grossissement des seins (gynécomastie)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique sévère (anaphylaxie / réaction anaphylactique) : apparition soudaine d'une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (urticaire), enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (qui pourrait causer de la difficulté à avaler ou à respirer), bouffées de chaleur et sensation qu'on va s'évanouir			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>Myélosuppression (diminution de l'activité de la moelle osseuse pouvant altérer la production des cellules sanguines)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie (faible nombre de globules blancs) : signes d'infection, comme un mal de gorge et une forte fièvre • Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : apparition de bleus et saignements inhabituels • Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse 		X	
Infection/sepsie (réaction sévère à une infection) : fièvre et frissons, difficulté à respirer, transpiration, rythme cardiaque rapide et confusion mentale			X
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine, difficulté à respirer, essoufflement, étourdissements, toux, battements du cœur irréguliers			X
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans une jambe) : douleur intense dans une jambe, enflure d'une jambe, chaleur, rougeur ou assombrissement de la peau autour de la zone douloureuse			X
Crise cardiaque (interruption de l'apport de sang au cœur) : douleur intense à la poitrine pouvant s'étendre à la mâchoire ou au bras, transpiration, essoufflement et nausées			X
Accident vasculaire cérébral (AVC; apport insuffisant de sang au cerveau) : perte soudaine de la parole ou engourdissement d'une partie ou de la totalité du corps, perte de la vision ou vision trouble, étourdissements inexplicables et/ou chutes soudaines			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Insuffisance rénale : diminution de la quantité d'urine, douleurs aux articulations, enflure des pieds ou des jambes, douleur dans le bas du dos ou sur le côté		X	
Anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		X	
Syndrome d'encéphalite postérieure réversible (SEPR) (gonflement de certaines parties du cerveau) : maux de tête, confusion, convulsions et problèmes visuels (vue embrouillée, perte d'acuité visuelle), altération de la conscience		X	
Leucoencéphalopathie (maladie touchant la substance blanche du cerveau) : maladresse ou manque de coordination, difficulté à marcher, affaissement du visage, difficulté à parler, faiblesse musculaire, modification de la personnalité		X	
Neuropathie périphérique touchant les nerfs sensitifs : chatouillements, démangeaisons ou picotements sans raison apparente et parfois accompagnés d'une perte du goût, de la sensation du toucher ou de la vue, douleur fulgurante soudaine partant du cou et descendant dans le dos et les jambes quand on se penche vers l'avant		X	
Ototoxicité (dommages à l'oreille) : difficulté à entendre , tintements dans les oreilles ou problèmes d'équilibre		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Leucémie aiguë secondaire (type de cancer du sang qui peut apparaître après une chimiothérapie ou une radiothérapie) : fièvre ou frissons, infections fréquentes ou sévères, perte de poids, ganglions lymphatiques enflés, saignements ou ecchymoses faciles		X	
Nausées et vomissements	X		
Toxicité oculaire (problèmes de vision) : perte de vision, vision floue, altération de la perception des couleurs, douleur oculaire		X	
Extravasation (fuite du médicament de la veine vers les tissus environnants) : sensation douloureuse de picotement ou de brûlure, gonflement et changement de couleur de la peau autour du point d'injection			X
Toxicité rénale/néphrotoxicité (problèmes de reins) : gonflement des mains, des chevilles, des pieds ou d'autres parties du corps, nausées et vomissements, essoufflement, crampes musculaires, perte d'appétit, urines trop abondantes ou trop peu abondantes, sang dans les urines		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Votre professionnel de la santé conservera Cisplatine injectable BP à la température ambiante, entre 15 et 25 °C. Craint la lumière et le gel.

Le cisplatine est cytotoxique. Cela signifie qu'il peut endommager les cellules. Votre professionnel de la santé doit porter un équipement de protection pour le manipuler.

Pour en savoir plus sur Cisplatine injectable BP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://www.pfizer.ca>, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 21 septembre 2023