

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 04/06/2007

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CISPLATINE EBEWE 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cisplatine 1 mg
Pour 1 ml.

Un flacon de 100 ml contient 100 mg de cisplatine.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont limitées aux:

- cancers du testicule,
- cancers de l'ovaire,
- cancers de la sphère ORL,
- cancers de l'œsophage,
- cancers du col utérin,
- cancers de l'endomètre,
- cancers de la vessie,
- cancers épidermoïdes.

Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

- ▼ Dénomination
- ▼ Composition
- ▼ Forme pharma.
- ▼ Clinique
- ▼ Pharmacologie
- ▼ Pharmaceutique
- ▼ Titulaire AMM
- ▼ Présentations
- ▼ Autorisation, renouv.
- ▼ Date de révision
- ▼ Dosimétrie
- ▼ Préparation radiopharma.



✉ Observations

Posologie

En monothérapie

La posologie unitaire chez l'adulte et chez l'enfant est de 50 à 120 mg/m² de surface corporelle en administration intraveineuse stricte toutes les 3 à 6 semaines, le plus souvent:

- soit en perfusion unique,
- soit en administration fractionnée sur 5 jours.

Une hydratation préalable sera réalisée par perfusion d'au minimum 1 à 2 litres de solution de glucose à 5 pour cent, administrés en 8 à 12 heures.

Chaque perfusion est réalisée sur une durée de 30 minutes à 2 heures, alors même que le protocole d'hydratation est poursuivi.

Une hydratation et une diurèse adéquate doivent être maintenues 24 heures après administration du produit.

Les fonctions rénale, auditive, hématologique et neurologique seront régulièrement surveillées pour une éventuelle adaptation posologique du cisplatine ([voir rubriques 4.3, 4.4](#)).

Les cures sont espacées de 3 à 6 semaines.

En association

Les doses de cisplatine seront modifiées en fonction de la nature et de la toxicité propre de chaque composant de l'association, séparément et associé.

Remarque: le cisplatine réagit fortement avec l'aluminium, entraînant la formation d'un précipité et une perte d'activité du produit. La prudence est donc recommandée notamment lors de l'utilisation du matériel d'injection qui peut, comme certaines aiguilles, contenir de l'aluminium.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte, en perfusion après dilution.

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par du personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les **excréta** et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:

- hypersensibilité reconnue au cisplatine ou aux produits contenant du platine,
- grossesse et allaitement,
- atteinte de la fonction rénale, si la clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft) ou mesurée est inférieure à 60 ml/min.: (la seule mesure de la créatininémie n'est pas un bon reflet de la fonction rénale),
- association avec:
 - le vaccin contre la fièvre jaune,

- o la phénytoïne à visée prophylactique ([voir rubrique 4.5](#)).

Ce médicament est déconseillé en cas de:

- atteinte auditive,
- pathologie cardiorespiratoire notamment, contre-indiquant une hyperhydratation,
- association avec les vaccins vivants atténués.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale qui peut être définitive ([voir rubrique 4.8](#)), il est essentiel de maintenir une diurèse au moins égale à 3 litres par 24 heures. Une hyperhydratation salée de 2 à 3 litres (100 ml/h) doit être instituée 8 à 12 heures avant la première injection de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes voire plus si les nausées et les vomissements persistent ([voir rubrique 4.2](#)).

Cet objectif, compte tenu de la fréquence des vomissements après administration du produit, justifie le recours à des perfusions intraveineuses sous forme de soluté isotonique de chlorure de sodium; si l'hydratation orale est impossible ou insuffisante dans les huit jours qui suivent l'administration du produit, il ne faut pas hésiter à re-perfuser le patient.

L'utilisation systématique de mannitol et du furosémide n'est pas conseillée car leur efficacité n'est pas démontrée et ils peuvent par l'hypovolémie qu'ils engendrent accroître la toxicité.

Précautions d'emploi

Les examens suivants devront être pratiqués avant le début du traitement et avant chaque cure ultérieure:

- étude de la fonction rénale (créatininémie et/ou plutôt clairance de la créatinine) avant chaque cure et éventuellement au milieu de l'intercure; il faut rappeler que la créatinine sérique est dépendante de la masse musculaire et de l'âge du sujet: elle ne commence à s'élever que lorsque la fonction rénale est déjà altérée de plus de 40 %;
- étude de la fonction hépatique;
- numération et formule sanguine;
- surveillance du ionogramme, et en particulier calcémie, kaliémie et natrémie.

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par ml de solution injectable: en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

Un audiogramme et un examen neurologique doivent être réalisés avant traitement et périodiquement.

Ce médicament peut induire chez l'homme une stérilité transitoire ou définitive. Une conservation du sperme peut être envisagée dans l'hypothèse d'un désir de paternité ultérieur.

Bien que le rôle cancérogène des chimiothérapies soit difficile à déterminer dans des cancers secondaires, cette possibilité doit être envisagée dans l'évaluation bénéfice/risque lors de la mise en œuvre d'un traitement.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Phénytoïne, fosphénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytostatique.

+ Vaccin contre la fièvre jaune:

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Phénytoïne, fosphénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie):

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide):

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine):

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

INTERACTIONS SPECIFIQUES AU CISPLATINE

Associations à prendre en compte

+ Aminosides (voie parentérale)

Addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable.

4.6. Grossesse et allaitement

Le cisplatine est contre-indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.

Des expérimentations animales ont montré qu'il avait des effets indésirables à tous les stades de la reproduction.

Pendant le traitement par le cisplatine et pendant au moins les 6 mois suivants, des mesures appropriées doivent être prises afin d'éviter toute conception et/ou procréation: cela s'applique aux patients des deux sexes. Si un patient souhaite avoir un enfant après la fin du traitement par le cisplatine, il est conseillé de consulter un généticien. Etant donné qu'un traitement par le cisplatine peut provoquer une stérilité définitive, les hommes qui souhaitent avoir des enfants par la suite doivent être informés des possibilités de cryoconservation du sperme avant traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Moins du fait des effets indésirables du cisplatine que de ceux de certains traitements antiémétiques associés, la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines peut être affectée notamment dans les 24 heures suivant le traitement.

4.8. Effets indésirables

Toxicité rénale

- le cisplatine peut être responsable de nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6

semaines: une insuffisance rénale se traduisant par une augmentation de l'urée ou de la créatinémie et/ou une réduction de la clairance de la créatinine a été observée chez certains sujets traités par une dose unique de 50 mg/m² ([voir rubrique 4.5](#));

- Le cisplatine est responsable d'insuffisance rénale chronique: la toxicité est liée à la dose, est cumulative et peut conduire à limiter les doses de cisplatine voire à modifier le traitement;
- des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie probablement en rapport avec l'atteinte tubulaire, peuvent survenir, habituellement pour des doses supérieures à 50 mg/m²; une hyperuricémie survient aussi fréquemment que l'atteinte rénale;
- la toxicité rénale est favorisée par la dose, l'administration bolus, l'accumulation, les médicaments néphrotoxiques associés et le terrain (sujet âgé, diabète, hypokaliémie, obstacle sur les voies excrétrices).

Toxicité auditive

- chez certains sujets traités par une seule dose de 50 mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz). Plus rarement, la perte auditive portait sur les fréquences conversationnelles. Uni ou bilatérale, l'ototoxicité devient plus fréquente et plus sévère avec l'intensité et la répétition des doses; elle est majorée par une hypoacousie préalable et l'association à des médicaments ototoxiques.

Toxicité hématologique

- une myélodépression dose-dépendante, cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine: elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine, la récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine;
- plus fréquente est l'anémie chronique, dose dépendante et cumulative: elle est notée dans 50 % des cas après 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

Toxicité gastro-intestinale

- des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents: ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement anti-émétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement. Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.

Toxicité neurologique

- des neuropathies périphériques (surtout sensibles) sont observées: cette toxicité est cumulative et dose-dépendante; elle débute vers 300 mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable; elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50 % des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement. Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies pré-existantes;
- de rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire;
- des pertes de goût et de la sensibilité ont également été rapportées.

Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit: œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.

Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets secondaires soient exagérés. Il faut donc surveiller de façon très stricte les fonctions rénales et auditives et effectuer quotidiennement des numérations et formules sanguines pour

guider d'éventuelles transfusions.

Une hémodialyse doit être réalisée pour éviter toute fixation excessive du produit au niveau du parenchyme rénal. Il est possible d'effectuer des dosages de platine total et ou infiltrable par spectrométrie d'absorption atomique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **AUTRES ANTINEOPLASIQUES**, Code ATC: **L01XA01**,

(L: Anticancéreux et Immunosuppresseurs)

Antinéoplasique cytostatique. Ses propriétés biochimiques sont similaires à celles des alkylants. Sa cible d'action élective est l'ADN auquel la molécule se lie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il se fixe de manière irréversible sur les protéines plasmatiques (plus de 90 %). Il se distribue largement dans le plasma et dans les différents tissus. Le platine ultrafiltrable (non lié aux protéines) possède un temps de demi-vie bref inférieur à 50 minutes. Après administration intraveineuse rapide (100 mg/m²), le pic de platine plasmatique se situe autour de 25,6 à 51,2 Mm.

La clairance du platine ultrafiltrable varie de 100 à 500 ml/min.

Le platine total suit un profil pharmacocinétique à 2 phases, une première phase rapide, avec un temps de demi-vie de l'ordre de 30 minutes correspondant au platine ultrafiltrable et une phase terminale longue avec un temps de demi-vie de 2 à 8 jours correspondant au platine lié aux protéines plasmatiques.

Le platine se trouve dans de très nombreux tissus (rein, foie, prostate, vessie).

Les concentrations intratumorales de platine, y compris le tissu cérébral, sont de l'ordre de 1 à 5 µg par gramme de tissu 24 heures après l'administration intraveineuse d'une dose de 100 mg/m².

La concentration de platine intraérythrocytaire est faible (moins de 3% de la dose administrée).

Les concentrations de platines retrouvées dans le LCR sont environ de 3% de celle du plasma.

Le cisplatine n'est pas métabolisé dans le foie. Son élimination est principalement urinaire: le platine ultrafiltrable ou celui fixé à des protéines de bas poids moléculaire est éliminé dans les urines par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Après l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 0,75 mg/kg chez le chien et jusqu'à 2,5 mg/kg chez le singe, on a noté des lésions dose-dépendantes des tissus à prolifération rapide et des lésions rénales en partie irréversibles.

Les études de toxicité chronique ont montré des signes de lésions rénales, de dépression médullaire, de troubles gastro-intestinaux et d'ototoxicité.

Mutagenicité et cancérogénicité

Le cisplatine exerce un effet mutagène dans de nombreux tests effectués in vitro et in vivo (aberrations chromosomiques dans les cellules animales en culture et dans les tests bactériens). Les expériences menées pendant une durée prolongée chez la souris et le rat ont montré un effet cancérogène du cisplatine.

Toxicité sur la reproduction

Fertilité: freinage des gonades, avec aménorrhée et azoospermie et parfois même stérilité irréversible.

Grossesse: le cisplatine est embryotoxique et tératogène chez la souris et le rat (et on a décrit des malformations dans ces deux espèces).

Allaitement: le cisplatine passe dans le lait maternel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique dilué.

6.2. Incompatibilités

Incompatibilités majeures

- Avec les produits suivants utilisés seuls:
 - Glucose à 5 pour cent
 - Bicarbonate de sodium à 5 pour cent
 - Chlorure de sodium à 0,1 pour cent
 - Eau
 - Thiosulfate de sodium
 - Bisulfite de sodium
- Avec l'aluminium des matériels à injection.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux [mentionnés dans la rubrique 6.6.](#)

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant dilution:

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après dilution:

La stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas +25°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml en flacon (verre ambré de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) scellé par une capsule (Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement ([voir rubrique 4.2](#)).

Pour une solution de concentration finale en cisplatine de 0,1 mg/ml, ce médicament doit être dilué dans:

- une solution de NaCl à 0,9%,
- une solution de glucose à 5% mélangée dans un rapport 1/1 avec une solution de NaCl 0,9% conduisant à une solution contenant 2,5% de glucose et 0,45% de NaCl.
- une solution de mannitol à 5% mélangée dans un rapport 1/1 avec une solution de NaCl 0,9% conduisant à une solution contenant 2,5% de glucose et 0,45% de NaCl.

Toute fraction non utilisée doit être éliminée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EBEWE PHARMA Ges.m.b.H Nfg. KG

Mondseestrasse 11
4866 Unterach
AUTRICHE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 564 058-9: 100 ml en flacon (verre). Boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.