

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CARBOPLATINE INJECTABLE

Standard Oméga

(Carboplatine)

10 mg/mL

Antinéoplasique

Laboratoires Oméga Limitée
11 177, Hamon
Montréal, Canada
H3M 3E4

Date de préparation:
24 mars 2011

No de contrôle : 135287

^{Pr}CARBOPLATINE INJECTABLE
10 mg/mL
Standard Oméga

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

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

MODE D'ACTION

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

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

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

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

Chez l'homme, après l'administration de carboplatine, les demi-vies d'élimination terminales du platine ultrafiltrable libre et du carboplatine sont respectivement d'environ 6 et 1,5 heures. Durant la phase initiale, la plus grande partie du platine ultrafiltrable libre est présente sous forme de carboplatine. La demi-vie terminale du platine plasmatique total est de 24 heures. Environ 87 % du platine plasmatique se lie aux protéines dans les 24 heures qui suivent l'administration du médicament. Le carboplatine est excrété principalement dans l'urine où l'on retrouve, dans les 24 heures, environ 70 % du platine administré. Le médicament est excrété en majeure partie au cours des 6 premières heures.

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

INDICATIONS

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

CONTRE-INDICATIONS

Carboplatine injectable est contre-indiqué en cas de :

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

MISES EN GARDE

La dépression médullaire causée par le carboplatine est étroitement reliée à la clairance rénale du médicament. Chez les patients dont la fonction rénale est anormale ou chez ceux qui reçoivent en concomitance d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, il y a un risque accru de dépression médullaire grave et prolongée, en particulier de thrombocytopénie.

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

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

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

PRÉCAUTIONS

Généralités :

Carboplatine injectable ne doit être administré que sous la surveillance de médecins qualifiés et expérimentés en chimiothérapie antinéoplasique. 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 faut surveiller de près les numérations globulaires périphériques ainsi que la fonction rénale. Les numérations globulaires sont recommandées au début du traitement, puis toutes les semaines, afin de suivre la chute des paramètres hématologiques et d'adapter la posologie

en conséquence. La leucopénie est plus marquée entre le 14^e et le 28^e jour après le traitement et la thrombocytopénie l'est davantage entre le 14^e et le 21^e jour. La thrombocytopénie est plus marquée chez les patients ayant suivi une chimiothérapie myélodépressive intensive que chez les patients non traités. Si le nombre de leucocytes baisse au-dessous de 2000 cellules/mm³ ou le nombre de plaquettes, au-dessous de 50 000 cellules/mm³, on doit envisager d'interrompre le traitement au carboplatine jusqu'au rétablissement de la moelle osseuse, soit habituellement après 5 ou 6 semaines.

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

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

Contraception : Le carboplatine est mutagène *in vitro*. On recommande donc aux patients aptes à procréer qui sont traités au carboplatine d'avoir recours à une méthode contraceptive adéquate.

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

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

Personnes âgées : Chez les patients âgés de 65 ans et plus, un ajustement de la posologie, au moment du premier traitement ou des traitements subséquents, peut s'avérer nécessaire selon l'état général du sujet.

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

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

Interactions :

Les dispositifs de perfusion i.v. ainsi que les aiguilles, les seringues et les cathéters renfermant de l'aluminium ne devraient pas servir à la préparation ou à l'administration des solutions de Carboplatine injectable car il peut réagir avec l'aluminium et former un précipité noir.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Système hématologique : Leucopénie (55 %), thrombocytopénie (32 %), anémie (59 %), saignements (6 %). Il faut pratiquer des transfusions chez environ un cinquième des patients.

Gastro-intestinales : Nausées accompagnées de vomissements (53 %), nausées seules (25 %), diarrhée (6 %), constipation (3 %). Les nausées et les vomissements se produisent généralement de 6 à 12 heures après l'administration de carboplatine et disparaissent dans les 24 heures. Ces réactions peuvent être maîtrisées ou prévenues par l'administration d'antiémétiques.

Système rénal : Diminution de la clairance de la créatinine (25 %), augmentation de l'acide urique (25 %), de l'azote uréique du sang (16 %) et de la créatinine sérique (7 %).

Électrolytes sériques : Diminutions des taux sériques de magnésium (37 %), de potassium (16 %) et de calcium (5 %) n'ayant pas causé de symptômes cliniques.

Système nerveux : Neuropathies périphériques (6 %), dysgueusie (< 1 %). Les paresthésies présentes avant le début du traitement au carboplatine et particulièrement dans les cas de traitement antérieur au cisplatine peuvent persister ou s'aggraver (voir **PRÉCAUTIONS**).

Organes des sens : Diminution subclinique de l'acuité auditive aux fréquences élevées (entre 4000 et 8000 Hz) décelée à l'audiogramme (15 %) et ototoxicité clinique se manifestant généralement par l'acouphène (1 %). Dans les cas de traitements antérieurs au cisplatine ayant entraîné une diminution de l'ouïe, il y a risque de persistance ou d'aggravation de l'atteinte auditive.

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

Réactions allergiques : Dans moins de 2 % des cas, on constate des réactions semblables à celles qui sont observées après l'administration de produits similaires au cisplatine, telles que

des éruptions érythémateuses, une fièvre et du prurit. Aucune réaction croisée n'a cependant été observée entre le cisplatine et le carboplatine.

Autres : Alopecie (2 %), syndrome d'allure grippale (1 %), réaction au point d'injection (< 1 %).

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé avec l'utilisation d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance via l'une des trois façons suivantes :

- En ligne: www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- Compléter un formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
 - Faire une télécopie sans frais à 1-866-678-6789 ; ou
 - Par courrier régulier à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Case postale 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance ainsi que les guides concernant le signalement d'effets adverses sont disponibles sur le site web de MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information concernant la gestion d'effets adverses, veuillez contacter votre médecin. À noter que le programme Canada Vigilance ne donne pas de renseignements médicaux.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour la gestion d'un surdosage soupçonné à une drogue, contacter votre centre régional antipoison.

On n'a observé aucun cas de surdosage au carboplatine. Le cas échéant, on devrait instaurer un traitement symptomatique pour maîtriser les complications relatives à la dépression médullaire et à l'insuffisance rénale ou hépatique. Dans les cas de doses allant jusqu'à 1600 mg/m², les rapports indiquent que les patients étaient très mal en point, et souffraient de diarrhée et d'alopécie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie adultes :

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

Une réduction de 20 à 25 % de la dose initiale est recommandée chez les patients qui présentent des facteurs de risque tels que des antécédents de traitements myélo-dépressifs et un état fonctionnel diminué. Chez les malades âgés, l'adaptation initiale et subséquente de la posologie peut s'avérer nécessaire selon l'état physique du patient.

En prévision d'adaptations posologiques ultérieures, il est recommandé de suivre la chute des paramètres hématologiques, en effectuant chaque semaine des numérations globulaires durant la phase initiale du traitement au carboplatine.

Patients présentant une insuffisance rénale :

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

Posologie suggérée en fonction de la clairance de la créatinine :

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

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

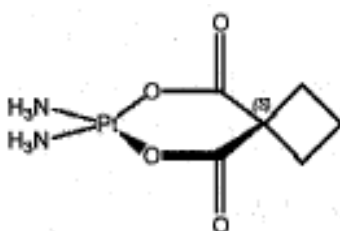
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Carboplatine

Dénomination chimique : (1) Platine, diammine [1,1-cyclobutanedicarboxylato (2-)-O,O']-, (SP-4-2)
(2) cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platine

Structure :



Formule moléculaire : C₆H₁₂N₂O₄Pt

Poids moléculaire : 371,25 g/mol

Description : Le carboplatine USP est un solide blanc ou blanchâtre. Soluble dans l'eau à une concentration de 14 mg/mL se décomposant avec le temps. Il est également soluble dans les solvants organiques tels que le diméthylacétamide et le diméthylformamide, mais seulement très légèrement soluble dans l'acétone et les alcools. Le pH d'une solution aqueuse de carboplatine de 10 mg/mL est compris entre 5,0 et 7,5.

Composition : Carboplatine injectable est disponible en solution à 10 mg/mL dans de l'eau pour injection. **Sans agent de conservation.**

Conservation et stabilité :

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

Dilution pour les perfusions IV :

Carboplatine injectable peut être dilué à l'aide d'une solution de dextrose à 5 % injectable ou de chlorure de sodium à 0,9 % injectable afin d'obtenir des solutions contenant approximativement 0,3 mg/mL, 0,5 mg/mL et 2,0 mg/mL de carboplatine.

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

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION

La préparation du carboplatine doit être effectuée par des professionnels expérimentés dans la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques.

Le personnel affecté à la préparation et à la manipulation du carboplatine doit être adéquatement protégé en portant des vêtements, des gants, un masque et des lunettes de protection.

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

En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver la région affectée à l'aide de grandes quantités d'eau ou de solution saline.

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

En cas de déversement, le personnel équipé des vêtements de protection doit éponger le produit. La surface doit être rincée deux fois à l'aide d'eau et toutes les solutions et les vêtements et éponges contaminés doivent être placés dans un sac de plastique scellé. Jeter le sac selon la procédure décrite ci-dessous.

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

PRÉSENTATIONS

Carboplatine injectable 10 mg/mL est disponible en fioles à usage unique contenant 50 mg dans 5 mL, 150 mg dans 15 mL, 450 mg dans 45 mL et 600 mg dans 60 mL.

PHARMACOLOGY

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë et sous-aiguë :

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

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

Létalité	Souris, CDF1 (M et F)				Rats, F344 (M)		Rats, Sprague-Dawley (M et F)	
	Dose unique		5 doses/jour		Dose unique		Dose unique	
	mg/kg	(mg/m ²)	mg/kg	(mg/m ² /jour)	mg/kg	(mg/m ²)	mg/kg	(mg/m ²)
DL ₁₀	122,9	(369)	37,7	(113)	52,5	(313)	83,6	(502)
DL ₅₀	149,5	(448)	46,3	(139)	60,9	(365)	102,0	(613)
DL ₉₀	181,7	(545)	56,9	(171)	70,9	(425)	124,8	(749)

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

L'administration de doses uniques de carboplatine administrées à des rats à l'intérieur de la gamme de doses intraveineuses de 40 à 80 mg/kg ont légèrement augmenté les valeurs de l'azote uréique sanguin au 10^e jour, mais, contrairement au cisplatine, n'a causé aucun autre signe de toxicité rénale. Le médicament a produit une diminution des décomptes d'hématocrite et des leucocytes en plus d'une anémie prononcée, une neutropénie reliée à la

dose et une élévation marquée du rapport des cellules myéloïdes et érythroïdes (M:E). Contrairement au cisplatine, le carboplatine n'a causé aucune toxicité gastro-intestinale ou destruction de lymphocytes.

La plus petite dose intraveineuse causant des vomissements chez le chien était de 624 mg/m² (31,2 mg/kg). Les décomptes leucocytaire et plaquettaire étaient constamment diminués chez les chiens recevant du carboplatine à des doses équivalentes à la moitié de la plus petite dose émétogène. Ces changements hématologiques étaient corroborés par une hypocellularité légère à marquée de la moelle osseuse prélevée de ces chiens. Le carboplatine a causé des lésions rénales aux doses équivalentes à 75 % de la plus petite dose émétogène. Les chiennes ont démontré une diminution modérée de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes. Il semble qu'il s'agisse d'une réponse liée au sexe.

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