

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARBOPLATINE MEDAC 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 10 mg de carboplatine.

1 flacon de 5 mL de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de carboplatine.

1 flacon de 15 mL de solution à diluer pour perfusion contient 150 mg de carboplatine.

1 flacon de 45 mL de solution à diluer pour perfusion contient 450 mg de carboplatine.

1 flacon de 60 mL de solution à diluer pour perfusion contient 600 mg de carboplatine.

1 flacon de 100 mL de solution à diluer pour perfusion contient 1000 mg de carboplatine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

CARBOPLATINE MEDAC 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CARBOPLATINE MEDAC, solution à diluer pour perfusion, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques, est indiqué dans le traitement des tumeurs malignes suivantes :

- Carcinome de l'ovaire avancé d'origine épithéliale
 - a. traitement de première ligne
 - b. traitement de deuxième ligne, après l'échec d'autres traitements.
- Carcinome bronchique à petites cellules

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de carboplatine chez les patients adultes non prétraités antérieurement et dont la fonction rénale est normale est de 400 mg/m², administrés sur 15 à 60 minutes par perfusion intraveineuse unique. Il est également possible d'appliquer la formule de Calvert ci-dessous :

Dose (mg) = AUC cible (mg/mL x min) x [DFG mL/min + 25]

<u>AUC cible</u>	<u>Chimiothérapie prévue</u>	<u>Statut du patient en matière de traitement</u>
5 - 7 mg/mL min	Carboplatine en monothérapie	non prétraité antérieurement
4 - 6 mg/mL min	Carboplatine en monothérapie	traité antérieurement
4 - 6 mg/mL min	Carboplatine plus cyclophosphamide	non prétraité antérieurement

Remarque : avec la formule de Calvert, la dose totale de carboplatine est calculée en mg, et non en mg/m².

La formule de Calvert ne doit pas être utilisée chez les patients lourdement prétraités par les schémas thérapeutiques suivants :

- mitomycine C,
- nitrosourée,
- association thérapeutique de doxorubicine/cyclophosphamide/cisplatine,
- association thérapeutique de 5 agents ou plus,
- radiothérapie ≥ 4500 rad, focalisée sur un champ de 20 x 20 cm ou sur plus d'un champ.

Le traitement par carboplatine doit être arrêté en l'absence de réponse de la tumeur, en cas de maladie progressive et/ou d'apparition d'effets indésirables intolérables.

Le traitement ne devrait pas être répété avant un délai de quatre semaines après la cure précédente du carboplatine et/ou tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à $2\ 000/\text{mm}^3$ et le nombre de plaquettes à $100\ 000/\text{mm}^3$ (voir rubrique 4.4).

Une diminution de 20 à 25 % de la dose initiale est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'un traitement myélosuppresseur antérieur (voir également rubrique 4.4) et un faible indice de performance (indice ECOG-Zubrod 2 – 4 ou indice de Karnofsky inférieur à 80).

Pour les ajustements posologiques ultérieurs, il est recommandé de déterminer le nadir hématologique par des numérations sanguines hebdomadaires au cours des premières cures de traitement par carboplatine.

Sujets âgés

Un ajustement posologique, initial ou ultérieur, peut être nécessaire, en fonction de l'état physique du patient (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

L'utilisation d'une posologie optimale de carboplatine chez les patients présentant une altération de la fonction rénale nécessite des ajustements posologiques adéquats et une surveillance fréquente des nadirs hématologiques et de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min ont un risque accru de myélosuppression sévère. La fréquence des leucopénies, neutropénies ou thrombocytopénies sévères s'est maintenue à environ 25 % avec les recommandations posologiques suivantes :

Clairance de la créatinine initiale	Dose initiale (jour 1)
41-59 mL/min	250 mg/m ² en IV
16-40 mL/min	200 mg/m ² en IV

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'instaurer le traitement par le carboplatine.

Les données sur l'utilisation du carboplatine injectable chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 15 mL/min sont insuffisantes pour établir des recommandations thérapeutiques.

Toutes les recommandations posologiques ci-dessus s'appliquent à la première cure de traitement. Lors des cures suivantes, la dose devra être ajustée en fonction de la tolérance du patient et du degré de myélosuppression acceptable.

Association thérapeutique

L'utilisation d'une posologie optimale de carboplatine en association avec d'autres agents immunosuppresseurs nécessite des ajustements posologiques adéquats en fonction des schémas thérapeutiques et posologiques (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données acquises concernant l'utilisation du carboplatine chez l'enfant étant insuffisantes, il n'est pas possible de recommander une dose particulière pour l'utilisation du carboplatine

Mode d'administration

Le carboplatine doit être utilisé par voie intraveineuse uniquement.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Dilution :

Le produit peut être dilué dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour perfusion à des concentrations comprises entre 0,4 et 2 mg/mL ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion à une concentration de 2 mg/mL.

Le carboplatine peut interagir avec l'aluminium et créer un précipité noir. Les aiguilles, seringues, cathéters ou kits d'administration IV contenant des parties en aluminium pouvant entrer en contact avec le carboplatine ne doivent pas être utilisés pour la préparation ou l'administration du médicament (voir rubrique 6.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère préexistante (**clairance de la créatinine < 30 mL/min**), sauf si, de l'avis du médecin et du patient, les bénéfices éventuels du traitement l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.2).
- Myélosuppression sévère.
- Tumeurs hémorragiques.
- Utilisation concomitante avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).
- Antécédents de réaction allergique sévère à d'autres agents contenant du platine.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le carboplatine ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans l'utilisation de substances actives chimiothérapeutiques anticancéreuses, dans des centres disposant de l'équipement adéquat. Des équipements de diagnostic et de traitement doivent être facilement accessibles pour la gestion du traitement et la prise en charge des éventuelles complications. Des numérations de la formule sanguine ainsi qu'un contrôle des fonctions rénale et hépatique doivent être effectués de façon régulière. Le médicament doit être arrêté si une myélo-dépression anormale ou une altération anormale de la fonction rénale ou hépatique est observée.

Toxicité hématologique

Les leucopénies, neutropénies et thrombocytopénies sont dose-dépendantes et sont des facteurs limitant la dose. La numération sanguine périphérique doit être contrôlée fréquemment au cours du traitement par carboplatine et, en cas de toxicité, jusqu'au retour à la normale de la numération. Le jour médian d'apparition du nadir est le jour 21 chez les patients recevant du carboplatine en monothérapie et le jour 15 chez les patients recevant du carboplatine en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. En règle générale, les cures uniques d'administrations intermittentes de carboplatine ne doivent pas être répétées avant le retour à la normale de la numération des leucocytes, des neutrophiles et des plaquettes. Le traitement ne devrait pas être répété avant un délai de 4 semaines après la cure précédente du carboplatine et/ou tant que le nombre de neutrophiles n'est pas supérieur ou égal à 2 000/mm³ et le nombre de plaquettes à 100 000/mm³. Des transfusions peuvent être nécessaires et il est recommandé de diminuer la dose pour la suite du traitement.

L'anémie est fréquente et cumulative et nécessite, dans de très rares cas, une transfusion.

Une anémie hémolytique, avec la présence d'anticorps induits par des médicaments sérologiques a été rapportée chez des patients traités par carboplatine. Cet événement peut être fatal.

La sévérité de la myélosuppression, en particulier de la thrombocytopénie, est accrue chez les patients ayant reçu un traitement antérieur (en particulier par cisplatine) et/ou présentant une insuffisance rénale. Chez ces patients, les doses initiales de carboplatine doivent être réduites de manière appropriée (voir rubrique 4.2) et les effets doivent être étroitement surveillés par des numérations sanguines fréquentes entre les cures.

Des effets myélosuppresseurs peuvent s'ajouter à ceux de la chimiothérapie concomitante. Les patients présentant des myélosuppressions sévères et persistantes sont à risque élevé de développer des complications infectieuses pouvant être fatales (voir rubrique 4.8). Si l'un de ces effets se produisait, le traitement par carboplatine doit être interrompu et une modification de la dose ou un arrêt de traitement doit être envisagé. L'association du carboplatine avec d'autres formes de traitement myélosuppressif doit être planifiée très soigneusement en ce qui concerne les doses et le calendrier, ceci afin de minimiser les effets cumulatifs.

Des cas de leucémie promyélocytaire aiguë et de syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été rapportés plusieurs années après le traitement par carboplatine et autres traitements antinéoplasiques.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet secondaire qui peut engager le pronostic vital. Le traitement par carboplatine doit être arrêté dès les premiers signes d'anémie hémolytique microangiopathique comme une diminution rapide de l'hémoglobinémie avec thrombocytopenie concomitante, une augmentation de la bilirubinémie, de la créatininémie, de l'urémie ou de la LDH. L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible à l'arrêt du traitement et une dialyse peut être nécessaire.

Réactions allergiques

Comme avec les autres substances actives à base de platine, des réactions allergiques peuvent apparaître, le plus souvent durant la perfusion, et nécessiter l'arrêt de celle-ci et l'instauration d'un traitement symptomatique approprié. Des réactions croisées parfois mortelles ont été rapportées avec tous les dérivés du platine (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des cas de réactions d'hypersensibilité ayant évolué vers un syndrome de Kounis (spasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportés.

Toxicité rénale

L'incidence et la sévérité de la néphrotoxicité peuvent augmenter chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale avant de recevoir le traitement par le carboplatine. Il n'est pas clairement démontré qu'un programme d'hydratation approprié pourrait contrer un tel effet, mais une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement est nécessaire en présence d'une altération modérée de la fonction rénale.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, les effets du carboplatine sur le système hématopoïétique sont plus importants et durent plus longtemps que chez les patients dont la fonction rénale est normale. Dans ce groupe à risque, le traitement par carboplatine doit être envisagé avec une prudence particulière (voir rubrique 4.2).

Neurotoxicité

Bien que généralement fréquente et d'intensité modérée, limitée à des paresthésies ou à une diminution des réflexes ostéotendineux, la neurotoxicité périphérique est plus fréquente chez les patients de plus de 65 ans et/ou chez les patients déjà traités par cisplatine. Une surveillance et des examens neurologiques doivent être régulièrement effectués.

Des troubles visuels et notamment une perte de la vue ont été rapportés chez des patients présentant une insuffisance rénale, après l'utilisation de carboplatine à des doses supérieures à celles recommandées. Ces troubles visuels semblent se résoudre totalement ou de façon significative dans les semaines suivant l'arrêt de ces fortes doses.

Effets gastro-intestinaux

Le carboplatine induit des vomissements. L'incidence et la sévérité des vomissements peuvent être réduites par une prémédication à base d'antiémétiques ou l'administration de carboplatine en perfusion continue de 24 heures, ou par l'administration de doses réparties sur 5 jours plutôt qu'en une seule perfusion. Les inhibiteurs sélectifs des récepteurs sérotoninergiques de type 3 (5-HT₃) (p. ex., l'ondansétron) ou les benzamides substitués (p. ex., le métoclopramide) peuvent être des antiémétiques particulièrement efficaces et, chez les patients qui présentent des vomissements réfractaires ou sévères, une association thérapeutique peut être envisagée.

Syndrome leucoencéphalopathique postérieur réversible (SLPR)

Des cas de syndrome leucoencéphalopathique postérieur réversible (SLPR) ont été rapportés chez des patients traités par carboplatine en association avec une chimiothérapie. Le SLPR, réversible après l'arrêt du traitement, est une maladie neurologique rare qui évolue rapidement, vers un état convulsif, de l'hypertension, des céphalées, de la confusion, une perte de la vue et autres troubles visuels et neurologiques (voir rubrique 4.8). Le diagnostic du SLPR est basé sur l'imagerie cérébrale, de préférence l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

Maladie veino-occlusive hépatique

Des cas de maladie veino-occlusive hépatique (syndrome d'obstruction sinusoidale) ont été rapportés, dont certains ont été mortels. Les patients doivent être surveillés pour déceler l'apparition de signes et de symptômes de fonction hépatique anormale ou d'hypertension portale ne résultant pas de manière évidente de métastases hépatiques.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Dans l'expérience acquise après la mise sur le marché, un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté chez les patients suite à l'utilisation de carboplatine en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

Les patients à risque élevé de SLT, comme les patients présentant un taux prolifératif élevé, une charge tumorale élevée et une haute sensibilité à des agents cytotoxiques, doivent être étroitement surveillés et des précautions appropriées doivent être prises.

Posologie du carboplatine

Certains sous-groupes de patients (par exemple, les patients âgés de 40 à 59 ans, celles dont l'IMC est compris entre 20 et 25) présentent un risque particulier de sous-traitement si le DFG est estimé à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault. Une estimation précise du DFG étant essentielle pour un traitement à visée curative, il convient dans de tels cas de privilégier la détermination du DFG par une méthode standard mesurée (inuline, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamate ou iohexol), lorsque cela est possible.

Sujets âgés

Dans des études où le carboplatine et le cyclophosphamide étaient administrés en association, les patients âgés traités par carboplatine étaient plus susceptibles de présenter des thrombocytopénies sévères que les patients plus jeunes. La fonction rénale étant souvent altérée chez les patients âgés, elle doit être prise en compte pour déterminer la posologie (voir rubrique 4.2).

Autres

Des déficits auditifs ont été rapportés au cours de traitements par carboplatine. L'ototoxicité peut être plus sévère chez l'enfant. Des cas de perte d'audition de survenue retardée ont été rapportés chez des patients pédiatriques. Un suivi audiométrique à long terme est recommandé dans cette population.

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, dont le carboplatine, peut entraîner des infections graves ou mortelles. L'administration d'un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant du carboplatine. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais la réponse à ces vaccins peut être plus faible.

Le potentiel carcinogène du carboplatine n'a pas été étudié. Cependant, des produits possédant des mécanismes d'action et une mutagénicité similaires ont été décrits comme carcinogènes.

Il convient de prendre des mesures appropriées pour éviter une grossesse pendant le traitement et pendant encore 6 mois minimum après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent également utiliser des méthodes de contraception pendant le traitement et pendant encore 3 mois minimum après l'arrêt du traitement, car les chromosomes dans le sperme humain peuvent être détruits en raison du potentiel mutagène du carboplatine.

Si une grossesse est souhaitée, une consultation en vue d'une éventuelle conservation du sperme est recommandée avant l'instauration du traitement. Les femmes enceintes doivent éviter de manipuler le carboplatine.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

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

Le carboplatine est principalement utilisé en association avec des médicaments antinéoplasiques ayant des effets cytotoxiques similaires. Dans ces circonstances, une toxicité additive peut se produire.

L'association de carboplatine et d'autres médicaments myélosuppresseurs peut potentialiser la toxicité médullaire du carboplatine et/ou de ces autres médicaments. Chez les patients recevant d'autres substances néphrotoxiques de façon concomitante, il existe un risque accru de myélotoxicité plus prononcée et prolongée en raison de la diminution de la clairance rénale du carboplatine.

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des maladies tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces maladies, 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

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

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).
- Phénytoïne, fosphénytoïne : risque d'exacerbation des convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par la substance active cytotoxique ; ou risque de renforcement de la toxicité ou de perte d'efficacité de la substance active cytotoxique en raison d'une augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.
- L'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques, tels que les aminosides, la vancomycine, la capréomycine et les diurétiques, n'est pas recommandée car elle pourrait augmenter ou potentialiser la toxicité en raison des effets du carboplatine sur la clairance rénale de ces agents, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Associations à prendre en compte

- Ciclosporine (et par extrapolation : tacrolimus et sirolimus) : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- Diurétiques de l'anse : l'utilisation simultanée de carboplatine avec un diurétique de l'anse doit être prise en compte en raison de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité cumulées.
- L'administration simultanée de carboplatine et d'agents chélateurs doit être évitée car elle peut théoriquement conduire à une diminution de l'effet antinéoplasique du carboplatine. Cependant, l'effet antinéoplasique du carboplatine n'a pas été influencé par le diéthylthiocarbamate dans les expérimentations animales ou dans le cadre de l'utilisation clinique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le carboplatine peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Le carboplatine s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat recevant le médicament pendant l'organogénèse. Aucune étude contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle est sous traitement par ce médicament, la patiente doit être informée du risque possible pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant encore 6 mois minimum après l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ne sait pas exactement si le carboplatine ou ses métabolites contenant du platine sont **excrétés dans le lait maternel. Cependant, en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons en cas de passage dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le carboplatine (voir section 4.3).**

Fertilité

Une inhibition des gonades entraînant une aménorrhée ou une azoospermie peut survenir lors d'un traitement antinéoplasique. Ces effets semblent être liés à la dose et à la durée du traitement et peuvent être irréversibles. La prévision du degré d'altération de la fonction testiculaire ou ovarienne est compliquée par l'administration fréquente d'une association de plusieurs antinéoplasiques, ce qui rend difficile l'évaluation des effets spécifiques de chaque agent.

Le carboplatine est génotoxique. Il est recommandé aux hommes en âge de procréer traités par le carboplatine de ne pas procréer durant le traitement et pendant encore 3 mois minimum après l'arrêt du traitement, et de demander des conseils relatifs à la conservation du sperme avant l'instauration du traitement en raison de la possibilité d'une infertilité irréversible due au carboplatine.

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

Le carboplatine peut cependant entraîner des nausées, des vomissements, des troubles de la vision et une ototoxicité, et les patients doivent donc être avertis de l'effet potentiel de ces troubles sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables rapportés ci-dessous a été établie à partir d'une base de données obtenues chez 1 893 patients ayant reçu du carboplatine en monothérapie et à partir des données post-commercialisation.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et signalés lors du traitement par le carboplatine avec les fréquences suivantes :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ;
- très rare ($< 1/10\ 000$) ;
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terminologie MedDRA
Infections et infestations	Fréquent	Infections*
	Fréquence indéterminée	Pneumonie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Très rare	Leucémie aiguë promyélocytaire
	Fréquence indéterminée	Affections malignes secondaires après traitement
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, anémie
	Fréquent	Hémorragie*
	Rare	Neutropénie fébrile, sepsis/choc septique
	Fréquence indéterminée	Anémie hémolytique (y compris d'issue fatale), insuffisance médullaire, syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité (par exemple éruption cutanée, urticaire, érythème, fièvre sans cause apparente ou prurit), réaction de type anaphylactoïde (œdème de Quincke, œdème du visage, dyspnée, tachycardie, hypotension, urticaire, choc anaphylactique, bronchospasme)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Déshydratation, anorexie, hyponatrémie, syndrome de lyse tumorale

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terminologie MedDRA
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie périphérique, paresthésie, diminution du réflexe ostéotendineux, troubles sensoriels, dysgueusie
	Peu fréquent	Symptômes affectant le système nerveux central (souvent associés aux antiémétiques)
	Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral*, encéphalopathie, syndrome leucoencéphalopathique postérieur réversible (SLPR), encéphalopathie
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels
	Rare	Perte de la vue
	Fréquence indéterminée	Névrite optique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Ototoxicité
Affections cardiaques	Fréquent	Troubles cardiovasculaires*
	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque*, coronaropathies ischémiques (p. ex., infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor, ischémie myocardique), syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Embolie*, hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Trouble respiratoire, pneumopathie interstitielle, bronchospasme
Affections gastro intestinales	Très fréquent	Vomissements, nausées, douleurs abdominales
	Fréquent	Diarrhées, constipation, troubles des muqueuses
	Fréquence indéterminée	Stomatite, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique sévère (incl. nécrose hépatique aiguë)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Fréquent	Alopécie, troubles cutanés
	Rare	Dermatite exfoliatrice
	Fréquence indéterminée	Urticairé, éruption cutanée, érythème, prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Troubles musculosquelettiques
	Peu fréquent	Myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Insuffisance rénale
	Fréquent	Troubles urogénitaux, hyperuricémie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terminologie MedDRA
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie
	Peu fréquent	Fièvre et frissons sans signe d'infection
	Fréquence indéterminée	Nécrose au site d'injection, réaction au site d'injection, extravasation au site d'injection, érythème au site d'injection, malaise
Investigations	Très fréquent	Diminution de la clairance rénale de la créatinine, augmentation de l'urémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des taux d'aspartate aminotransférases, anomalies des tests hépatiques, hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine, augmentation de la créatinémie, augmentation de l'uricémie

*Mortel dans < 1 % des cas, évènements cardiovasculaires mortels dans < 1 % incluant insuffisance cardiaque, embolie et accidents vasculaires cérébraux combiné.

Affections hématologiques et du système lymphatique

La myélosuppression est la toxicité dose-limitante du carboplatine. Chez les patients ayant des valeurs initiales normales, il a été observé une thrombocytopénie avec un nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³ chez 25 % des patients, une neutropénie avec un nombre de granulocytes inférieur à 1 000/mm³ chez 18 % des patients et une leucopénie avec un nombre de leucocytes inférieur à 2 000/mm³ chez 14 % des patients. Le nadir apparaît généralement au 21^e jour. La myélosuppression peut être aggravée par l'association de carboplatine à d'autres molécules myélosuppressives ou à d'autres formes de traitements.

La myélotoxicité est plus sévère chez les patients traités antérieurement, en particulier chez les patients précédemment traités par cisplatine et les patients avec une fonction rénale altérée. Les patients ayant un faible indice de performance ont également présenté une leucopénie et une thrombocytopénie plus importantes. Ces effets, bien que généralement réversibles, ont provoqué des complications infectieuses et hémorragiques chez respectivement 4 % et 5 % des patients sous carboplatine. Ces complications ont été mortelles chez moins de 1 % des patients.

Une anémie caractérisée par une hémoglobine inférieure à 8 g/dl a été observée chez 15 % des patients ayant des valeurs initiales normales. L'incidence de l'anémie augmente avec l'exposition au carboplatine.

La myélosuppression peut être plus sévère et prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, ayant reçu un traitement antérieur intensif, présentant un faible indice de performance ou âgés de plus de 65 ans.

Aux posologies maximales tolérées du carboplatine administré en monothérapie, une thrombocytopénie avec des nadirs de numération plaquettaire inférieurs à 50 x 10⁹/L est observée chez environ un tiers des patients. Le nadir survient en général entre les jours 14 et 21, avec une récupération observée dans un délai de 35 jours après le début du traitement.

Une leucopénie a aussi été observée chez environ 20 % des patients, mais la récupération à compter du jour du nadir (jours 14 à 28) peut être plus lente et survient en général dans un délai de 42 jours après le début du traitement. Une neutropénie avec une numération granulocytaire inférieure à 1 x 10⁹/L survient chez environ un cinquième des patients. Des taux d'hémoglobine inférieurs à 9,5 mg/100 mL ont été observés chez 48 % des patients dont les valeurs initiales étaient normales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : fibrose pulmonaire se manifestant par une oppression thoracique et une dyspnée. Doit être envisagée si une hypersensibilité pulmonaire est exclue.

Affections gastro intestinales

Des vomissements se produisent chez 65 % des patients et sont sévères chez un tiers de ces patients. Des nausées apparaissent chez 15 % en plus. Le risque de vomissements est supérieur chez les patients traités antérieurement (en particulier les patients ayant déjà reçu du cisplatine). Ces effets disparaissent habituellement dans les 24 heures suivant le traitement, répondent généralement à l'administration d'antiémétique ou peuvent être évités par l'administration d'antiémétique. Les vomissements sont plus courants, si le carboplatine est administré en association à d'autres molécules émétisantes.

Les autres plaintes gastro-intestinales correspondent à des douleurs chez 8 % des patients, des diarrhées et une constipation chez 6 % des patients.

Affections du système nerveux

Une neuropathie périphérique (principalement paresthésies et diminution des réflexes ostéotendineux) est apparue chez 4 % des patients traités par carboplatine. Les patients âgés de plus de 65 ans et les patients déjà traités par cisplatine ainsi que ceux recevant un traitement prolongé par carboplatine présentent un risque accru. Des paresthésies présentes avant le début du traitement par carboplatine, en particulier si elles sont liées à un traitement antérieur par cisplatine, peuvent persister ou s'aggraver pendant le traitement par carboplatine.

Des troubles sensoriels cliniquement significatifs (troubles visuels et modifications du goût) sont survenus chez 1 % des patients.

Des symptômes du système nerveux central ont été signalés dans de rares cas ; ils semblent toutefois souvent attribués au traitement antiémétique concomitant.

La fréquence globale des effets indésirables neurologiques semble être augmentée chez les patients recevant du carboplatine en association. Ceci peut aussi être dû à une exposition cumulée plus longue.

Affections oculaires

Des cas de troubles visuels transitoires pouvant inclure une perte de la vue temporaire, ont été rapportés avec un traitement par platine. Ces troubles sont habituellement associés à un traitement à forte dose chez des patients insuffisants rénaux.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Les examens audiométriques ont mis en évidence des déficits auditifs chez 15 % des patients, avec des anomalies situées au niveau des hautes fréquences (4 000-8 000 Hz). De très rares cas d'hypoacousie ont été rapportés. Seuls 1 % des patients présentent des symptômes cliniques, qui se manifestent dans la majorité des cas par des acouphènes.

Chez les patients ayant des lésions antérieures de l'appareil auditif dues au cisplatine, le traitement par carboplatine peut parfois aggraver le déficit auditif.

À des doses plus élevées que celles recommandées en association à d'autres agents cytotoxiques, une perte cliniquement significative de l'audition a été signalée chez des patients pédiatriques traités par carboplatine.

Affections du rein et des voies urinaires

La toxicité rénale n'est généralement pas dose-limitante chez les patients traités par carboplatine et ne nécessite pas de mesures préventives telles que l'hyperhydratation ou la diurèse forcée. Néanmoins, une augmentation de la créatinurie ou de la créatinémie peut survenir.

Une altération de la fonction rénale, définie par une diminution de la clairance de la créatinine en dessous de 60 mL/min, peut également être observée. L'incidence et la sévérité de la néphrotoxicité peuvent être accrues chez les patients dont la fonction rénale est altérée avant le traitement par carboplatine. Il n'est pas certain qu'un programme d'hydratation approprié puisse contrecarrer un tel effet, mais une réduction de la dose ou un arrêt du traitement est nécessaire en présence d'une altération modérée de la fonction rénale (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 mL/min). Le carboplatine est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubriques 4.2 et 4.3).

À des posologies habituelles, l'apparition d'anomalies de la fonction rénale est peu fréquente même si le carboplatine est administré sans hyperhydratation et/ou diurèse forcée. Une augmentation de la créatinine sérique est observée chez 6 % des patients, une augmentation de l'azote uréique sanguin chez 14 % des patients et de l'acide urique chez 5 % des patients.

Ces augmentations sont généralement faibles et réversibles chez environ la moitié des patients. Il a été prouvé que la mesure de la clairance de créatinine constitue le facteur le plus sensible de la fonction rénale chez les patients traités par carboplatine. Une diminution de la clairance de la créatinine a été observée pendant le traitement par carboplatine chez 27 % des patients présentant une clairance de la créatinine initiale supérieure ou égale à 60 mL/min.

Investigations

Une réduction des taux sériques de sodium, de potassium, de calcium et de magnésium a été observée chez respectivement 29 %, 20 %, 22 % et 29 % des patients. En particulier, quelques cas d'hyponatrémie précoce ont été rapportés. Ces pertes électrolytiques sont mineures et se déroulent le plus souvent sans symptôme clinique.

Affections hépatobiliaires

Chez les patients ayant des valeurs initiales normales, une modification de la fonction hépatique a été observée, avec une augmentation de la bilirubine totale chez 5 % des patients, des ASAT chez 15 % des patients et des phosphatases alcalines chez 24 % des patients. Ces modifications sont généralement légères et réversibles chez environ la moitié des patients.

Dans un petit groupe de patients recevant de très fortes doses de carboplatine et ayant subi une greffe de moelle osseuse autologue, il a été observé une élévation importante des enzymes hépatiques.

Des cas de nécroses cellulaires hépatiques fulminantes sont survenus après l'administration de carboplatine à forte dose.

Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques au carboplatine ont été signalées chez moins de 2 % des patients (par exemple : éruption cutanée, urticaire, érythème, fièvre sans cause apparente ou prurit).

Des réactions de type anaphylactique, parfois mortelles, peuvent survenir dans les minutes suivant l'injection du produit : angioœdème, œdème facial, dyspnée, tachycardie, diminution de la pression artérielle, urticaire, choc anaphylactique, bronchospasme.

Autres effets indésirables

Des affections malignes aiguës secondaires ont été signalées après des associations thérapeutiques cytostatiques contenant du carboplatine.

Des cas de leucémie aiguë promyélocytaire ont été rapportés 6 ans après une monothérapie par carboplatine et une radiothérapie antérieure.

Une alopecie, de la fièvre et des frissons, une mucite, une asthénie, un malaise ainsi qu'une dysgueusie ont été occasionnellement observés.

Dans des cas isolés, un syndrome hémolytique-urémique est survenu.

Des cas isolés d'incidents cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, embolie) ainsi que des cas isolés d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés.

Des cas d'hypertension ont été rapportés.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des réactions au site d'injection (brûlure, douleur, érythème, œdème, urticaire, nécrose en relation avec une extravasation) ont été rapportées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes du surdosage

Le carboplatine a été administré lors d'études de phase I à une dose allant jusqu'à 1 600 mg/m² par cure, par voie intraveineuse. À cette dose, des effets indésirables hématologiques susceptibles d'engager le pronostic vital ont été observés : granulocytopénie, thrombocytopénie et anémie. Le nadir des granulocytes, des thrombocytes et de l'hémoglobine a été observé entre le 9^e et 25^e jour (médiane : entre le 12^e et le 17^e jour). Les granulocytes ont atteint des valeurs $\geq 500/\mu\text{l}$ après 8 à 14 jours (médiane : 11 jours) et les thrombocytes ont atteint des valeurs $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ après 3 à 8 jours (médiane : 7 jours). Les effets indésirables non hématologiques suivants sont également apparus : troubles de la fonction rénale avec une chute de 50 % du taux de filtration glomérulaire, neuropathie, ototoxicité, perte de la vue, hyperbilirubinémie, mucite, diarrhée, nausées et vomissements avec céphalées, alopécie, érythème et infection grave. Dans la majorité des cas, les troubles auditifs étaient transitoires et réversibles. L'utilisation de doses de carboplatine supérieures aux doses recommandées a été associée à une perte de la vue (voir rubrique 4.4).

Traitement du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de carboplatine. Les complications prévisibles d'un surdosage sont liées à une myélosuppression, ainsi qu'à une altération de la fonction rénale, hépatique et auditive. Une transplantation de moelle osseuse et des transfusions (thrombocytes, sang) peuvent constituer des mesures efficaces pour traiter ces effets indésirables hématologiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés du platine, Code ATC : L01XA02.

Mécanisme d'action

Le carboplatine est une molécule antinéoplasique. Son activité a été démontrée contre plusieurs lignées cellulaires murines et humaines.

Effets pharmacodynamiques

Le carboplatine possède des propriétés biochimiques similaires à celles du cisplatine, produisant ainsi principalement des ponts intra- et intercaténaux au niveau de l'ADN. Le carboplatine a présenté une activité comparable à celle du cisplatine contre un large éventail de tumeurs, indépendamment du site d'implantation. Les techniques d'éluion alcaline et les études de liaison à l'ADN ont démontré les modes d'action qualitativement similaires du carboplatine et du cisplatine. Le carboplatine, comme le cisplatine, induit des changements dans la conformation superhélicoïdale de l'ADN, ce qui correspond à un « effet de raccourcissement de l'ADN ».

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'administration de doses répétées pendant quatre jours consécutifs n'a pas entraîné d'accumulation de platine dans le plasma.

Après une perfusion d'une heure (20-520 mg/m²), les concentrations plasmatiques de platine total et de platine libre (ultrafiltrable) diminuent selon un mode biphasique après la cinétique de premier ordre. Pour le platine libre, la demi-vie de la phase initiale (t alpha) est d'environ 90 minutes et la demi-vie de la phase tardive (t bêta) est d'environ 6 heures.

L'ensemble du platine libre se présente sous la forme de carboplatine dans les 4 premières heures après l'administration.

La liaison du carboplatine aux protéines atteint environ 87 % dans les 24 heures suivant l'administration, bien que seulement 29 % de la dose, au maximum, soient liés aux protéines pendant les 4 premières heures.

Élimination

Le carboplatine est excrété principalement dans l'urine, avec une récupération d'environ 70 % du platine administré dans les 24 heures. La majeure partie de la substance est excrétée au cours des 6 premières heures. Approximativement 32 % d'une dose donnée de carboplatine sont excrétés sous forme inchangée.

La clairance corporelle totale et rénale du platine libre ultrafiltrable est corrélée au taux de filtration glomérulaire mais pas à la sécrétion tubulaire.

Insuffisance rénale

Les patients ayant une fonction rénale médiocre peuvent nécessiter des ajustements posologiques en raison de l'altération de la pharmacocinétique du carboplatine.

Linéarité/non linéarité

Après l'administration de carboplatine chez l'homme, il existe des relations linéaires entre la dose et les concentrations plasmatiques de platine ultrafiltrable total et libre.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pour le platine total montre également une relation linéaire avec la dose, lorsque la clairance de la créatinine est ≥ 60 mL/min.

Population pédiatrique

Il a été rapporté que la clairance du carboplatine varie de 3 à 4 fois chez les patients pédiatriques. Comme pour les patients adultes, les données de la littérature suggèrent que la fonction rénale peut contribuer à la variation de la clairance du carboplatine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le carboplatine s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat (voir rubrique 4.6). Le carboplatine est mutagène *in vivo* et *in vitro* et, bien que le pouvoir carcinogène du carboplatine n'ait pas été étudié, des produits possédant un mécanisme d'action similaire et une mutagénicité sont considérés comme étant carcinogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Le carboplatine ne doit pas être administré en utilisant des dispositifs de perfusion, des seringues et des aiguilles d'injection contenant de l'aluminium, car le carboplatine réagit avec l'aluminium. Cela peut conduire à une précipitation et donc à une réduction de l'activité antinéoplasique.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 4.2.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après ouverture du récipient et préparation de la solution pour perfusion prête à l'emploi

La stabilité physicochimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée dans une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour perfusion pendant 72 heures à température ambiante et dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, lorsqu'elle est conservée à l'abri de la lumière. Toutefois, il est recommandé d'utiliser la solution pour perfusion reconstituée avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) immédiatement après sa reconstitution.

Du 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 responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

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

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton contenant un flacon en verre brun avec un bouchon recouvert de caoutchouc bromobutyle recouvert d'un film de fluoropolymère et un bouchon à sertir en aluminium avec capuchon en plastique.

Présentations :

Boîtes de 1 flacon de 5 mL, 15 mL, 45 mL, 60 mL et 100 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîtes de 10 flacons de 5 mL, 15 mL, 45 mL, 60 mL et 100 mL de solution à diluer pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le carboplatine est une substance mutagène et potentiellement cancérigène. La préparation et l'application nécessitent de prendre des précautions pour la manipulation en toute sécurité des substances dangereuses. La préparation doit être effectuée par un personnel formé portant des gants de protection adéquats, des blouses et des masques jetables.

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

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

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

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

- 34009 550 922 6 1 : 5 mL en flacon (verre brun). Boîte de 1.
- 34009 550 922 7 8 : 15 mL en flacon (verre brun). Boîte de 1.
- 34009 550 922 9 2 : 45 mL en flacon (verre brun). Boîte de 1.
- 34009 550 923 0 8 : 60 mL en flacon (verre brun). Boîte de 1.
- 34009 550 923 1 5 : 100 mL en flacon (verre brun). Boîte de 1.
- 34009 550 923 2 2 : 5 mL en flacon (verre brun). Boîte de 10.
- 34009 550 923 3 9 : 15 mL en flacon (verre brun). Boîte de 10.
- 34009 550 923 5 3 : 45 mL en flacon (verre brun). Boîte de 10.
- 34009 550 923 6 0 : 60 mL en flacon (verre brun). Boîte de 10.
- 34009 550 923 7 7 : 100 mL en flacon (verre brun). Boîte de 10.

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

Date de première autorisation : 28 Octobre 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023

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.