

## Carboplatine

La fréquence des effets indésirables rapportés ci-dessous a été établie à partir de données obtenues chez 1 893 malades ayant reçu du carboplatine en monothérapie aux doses recommandées et à partir des données post-commercialisation.

La liste est établie par classe de système d'organes et selon la terminologie MedDRA (termes préférentiels), et les fréquences présentées correspondent aux catégories ci-dessous :

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  $\leq 1/1\ 000$ ) ;

Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Terminologie MedDRA
Néoplasmes, Tumeurs bénignes, malignes (dont kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Affections malignes secondaires après traitement
Infections et infestations	Fréquent	Infections*
	Fréquence indéterminée	Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, anémie
	Fréquent	Hémorragie*
	Fréquence indéterminée	Insuffisance médullaire, neutropénie fébrile, syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique
Affection du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité, réaction de type anaphylactoïde
	Rare	angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Déshydratation, anorexie, hyponatrémie, Syndrome de lyse tumorale (SLT)
Troubles du système nerveux	Fréquent	Neuropathie périphérique, paresthésie, diminution du réflexe ostéo-tendineux, troubles sensoriels, dysgueusie
	Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral*, encéphalopathie, syndrome leucoencéphalopathique postérieur réversible (SLPR)
Affections oculaires	Fréquent	Troubles visuels, rares cas de perte de vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Ototoxicité
	Très rare	Hypoacousie
Affections cardiaques	Fréquent	Troubles cardiovasculaires*
	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque*, syndrome de Kounis (angor de Prinzmetal allergique)
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Embolie*, hypertension, hypotension, maladie veino-occlusive (fatale)
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Fréquent	Trouble respiratoire, maladie pulmonaire interstitielle, bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Vomissements, nausées, douleurs abdominales
	Fréquent	Diarrhées, constipation, troubles des muqueuses
	Fréquence indéterminée	Stomatite, Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Fréquent	Alopécie, troubles cutanés
	Fréquence indéterminée	Urticaire, éruption cutanée, érythème, prurit

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Terminologie MedDRA
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Troubles musculo-squelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Troubles urogénitaux
	Peu fréquent	Fonction rénale anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, fièvre, frissons, mucite
	Fréquence indéterminée	Nécrose au site d'injection, réaction au site d'injection (chaleur, rougeur, gonflement, urticaire), 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 des plaquettes inférieures à 50 000/mm<sup>3</sup> chez 25% des patients, une neutropénie avec des granulocytes inférieurs à 1 000/mm<sup>3</sup> chez 18% des patients et une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à 2 000/mm<sup>3</sup> chez 14% des patients. Le nadir apparaît généralement au 21<sup>ème</sup> jour.

La myélosuppression peut être aggravée par l'association de carboplatine Hospira à d'autres molécules myélosuppressives ou à d'autres formes de traitements.

Le nombre de plaquettes et de leucocytes reviennent habituellement à la normale 28 jours après le traitement.

La régénération des plaquettes et des leucocytes peut prendre jusqu'à 35 à 42 jours respectivement. Dans ces conditions, le traitement par carboplatine ne devrait pas être repris avant que le nombre de plaquettes soit supérieur à  $\geq 100\ 000$  cellules /mm<sup>3</sup> et que le nombre de globules blancs soit  $\geq 4\ 000$  cellules /mm<sup>3</sup>.

La diminution de la fonction de la moelle osseuse est plus sévère et plus prolongée chez les patients insuffisants rénaux ou qui ont déjà subi un traitement précédent intensif, en particulier chez les patients traités précédemment par cisplatine, les patients avec un état de santé diminué ou les sujets âgés (+ 65 ans) que chez les patients sans ces facteurs de risque. avec un état de santé diminué ou les sujets âgés (+ de 65 ans) que chez des patients sans ces facteurs de risques.

Les patients ayant un faible indice de performance ont également présenté une leucopénie et une thrombocytopénie plus importantes.

Ces perturbations de la fonction de la moelle osseuse, sont normalement réversibles et non cumulatives, à condition que Carboplatine Hospira soit utilisé selon les recommandations d'usage.

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 hémoglobémie 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 Hospira.

Dans des cas exceptionnels, une administration de globules rouges peut être envisagée.

### **Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)**

Des affections malignes secondaires après l'association d'autres cytotoxiques avec du carboplatine ont été rapportées.

Après l'association d'autres cytotoxiques avec du carboplatine des cas, peu fréquent, de syndromes myélodysplasiques et de leucémie myéloïde aiguë ont été observés. Très rarement, des cas de leucémie promyélocytaire aiguë ont été observés.

### **Affections du système immunitaire**

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

Ces réactions peuvent être contrôlées avec des antihistaminiques, de l'adrénaline et/ou des glucocorticoïdes.

Ces réactions sont similaires à celles observées après l'administration d'autres dérivés du platine et peuvent apparaître en quelques minutes après l'injection. L'incidence des réactions allergiques peut augmenter avec une exposition précédente aux dérivés de platine et il existe une sensibilité croisée avec les autres composants du platine.

Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter les réactions allergiques potentielles et pouvoir les traiter aussitôt.

### **Affections du système nerveux**

Une neuropathie périphérique (principalement paresthésies et diminution des réflexes ostéotendineux) est apparue chez 4% des patients ayant reçu une injection de carboplatine. Les patients âgés de plus de 65 ans et les patients déjà traités par du cisplatine ainsi que ceux recevant un traitement prolongé par du carboplatine présentent un risque augmenté.

Des paresthésies sous traitement par le cisplatine sont parfois aggravées par un traitement ultérieur par carboplatine.

Des troubles sensoriels cliniquement significatifs (troubles visuels et modifications du goût) ont été décrits chez 1% des patients.

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

Des symptômes du système nerveux central qui sont souvent attribués au traitement antiémétiques ont été décrits comme étant peu fréquent.

### **Affections oculaires**

Des cas d'inflammation du nerf optique entraînant une perturbation de la vue, incluant une cécité ont été fréquemment rapportés. 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 malades, avec des anomalies situées au niveau des hautes fréquences (4 000-8 000 Hz). De très rares cas d'hypoacousie ont été rapportés.

Des cas d'acouphènes, ont été aussi fréquemment rapportés.

Chez les patients ayant des lésions antérieures de l'appareil auditif dues au cisplatine, le traitement par carboplatine peut 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 rapportée chez des enfants traités par le carboplatine.

## **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).

Les vomissements apparaissent environ 6 heures après l'administration du carboplatine. Ces effets durent relativement peu de temps et puis cessent. Ces effets disparaissent habituellement dans les 24 heures suivant le traitement par carboplatine.

Les vomissements sont plus fréquents lorsque les patients sont précédemment traités, spécialement par un traitement par cisplatine. Les vomissements sont plus courants, si carboplatine Hospira est administré en association à d'autres molécules émétisantes.

Les nausées et vomissements sont généralement contrôlés par l'administration d'antiémétique et peuvent être évités par l'administration prophylactique.

Les autres effets indésirables gastro-intestinaux correspondent à des douleurs chez 8% des patients, des diarrhées et une constipation chez 6% des patients.

Des cas de vomissement peuvent ne pas être contrôlés par les antiémétiques.

## **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.

Une élévation des enzymes hépatiques (incluant phosphatases alcalines et aspartate aminotransférase), souvent réversible et qui n'est pas clairement attribué à la tumeur est notée après l'administration de la carboplatine aux doses recommandées ici. Cependant, ces changements dans les résultats d'analyses de laboratoires n'ont jamais conduit à un arrêt du traitement chez les patients.

Des cas de nécroses cellulaires hépatiques fulminantes sont survenus après l'administration de carboplatine à forte dose. Dans un petit groupe de patients recevant de très fortes doses de carboplatine, ayant subi une greffe de moelle osseuse autologue, il a été observé une élévation importante des enzymes hépatiques.

## **Affections du rein et des voies urinaires**

À des posologies habituelles, l'apparition d'anomalies de la fonction rénale est peu fréquente même si 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. La mesure de la clairance de créatinine est le facteur le plus sensible de la fonction rénale. Une diminution de la clairance de la créatinine a été observée chez 27% des patients avec une créatinémie supérieure ou égale à 60 ml/min après un traitement par carboplatine.

L'hyperuricémie (augmentation dans le sérum de la quantité d'acide urique) peut être réduite significativement par une administration d'allopurinol.

Ces anomalies peuvent être plus importantes et plus prononcées chez les patients insuffisants rénaux avant le début du traitement que chez les patients avec une fonction rénale normale. Les cas d'insuffisances rénales sont plus fréquents chez des patients qui ont déjà été atteints de néphrotoxicité avec un traitement précédent de cisplatine.

Il est actuellement incertain d'éviter une détérioration de la fonction rénale par un programme d'hydratation chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans le cas d'une perturbation de la fonction rénale modérée (avec une clairance de la créatinine < 60 à 30 ml/min), la dose de carboplatine doit être réduite en fonction de la réduction du débit de filtration glomérulaire (GFR) ou le carboplatine devrait être arrêté (voir rubrique 4.2).

Carboplatine Hospira est contre-indiqué quand le débit de filtration glomérulaire (GFR) est < à 30 ml/min.

## **Affections cardiaques**

Des cas isolés d'accidents cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, embolie) et d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés.

## **Investigations**

Une réduction des taux sériques de sodium, potassium, calcium et magnésium a été observée chez respectivement 29%, 20%, 22% et 29% des patients. En particulier, quelques cas d'hyponatrémie précoce ont été rapportés. Ces anomalies électrolytiques ne sont pas suffisamment marquées pour être responsables de manifestations cliniques.

## **Autres affections et réactions au site d'injection**

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

Des cas de fièvre, de frissons et de mucite ont été parfois observés. Des études chez les animaux ont montré que le carboplatine a des propriétés embryotoxique et tératogène. Lors de cultures cellulaires, des mutations génétiques et des aberrations chromosomiques ont été démontrés. En se basant sur ces résultats, on peut dire que le carboplatine a des effets carcinogéniques.

Des cas de fibroses pulmonaires ont été observés, cela se manifeste par une constriction thoracique et une dyspnée. Cela devrait être considéré si un état d'hypersensibilité pulmonaire est exclue (voir **Affections du système immunitaire** ci-dessus).

## **Autres effets indésirables**

Des anomalies modérées (Normales x 1,25) des paramètres de la fonction hépatique ont été observées. Il s'agit d'élévations des phosphatases alcalines chez 24% des patients, et, plus rarement, des SGOT, des SGPT (15%) et de la bilirubine totale (5% des patients).

Pour la plupart, elles ont régressé spontanément malgré la poursuite du traitement par le carboplatine. Des cas de nécroses cellulaires hépatiques fulminantes sont survenues après l'administration de carboplatine à forte dose.

Enfin, chez moins de 2% des patients au total, on a observé : asthénie, alopecie, fièvre et frissons, réaction au site d'injection (gonflement, rougeur, douleur).

## **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 : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

Le carboplatine a été administré lors d'études de phase I à une dose allant jusqu'à 1600 mg/m<sup>2</sup> par cure, par voie IV. A cette dose, des effets indésirables hématologiques susceptibles de mettre la vie en danger ont été observés : granulocytopenie, thrombocytopenie et anémie. Le nadir des granulocytes, des thrombocytes et de l'hémoglobine a été observé entre le 9ème et 25ème jour (médiane : entre le 12ème et le 17ème jour). Les granulocytes ont atteint des valeurs  $\geq 500/\mu\text{l}$  entre le 8ème et 14ème jour (médiane : 11ème jour) et les thrombocytes ont atteint des valeurs  $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$  entre le 3ème et 8ème jour (médiane : 7ème jour).

Les effets indésirables non-hématologiques suivants sont également apparus : anomalies 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, alopecie, érythème et infection grave. Dans la majorité des cas, les troubles auditifs sont transitoires et réversibles.

### **Traitement du surdosage**

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