

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CISPLATINE INJECTABLE BP

Solution stérile

1 mg/mL

(50 mg et 100 mg de cisplatine par flacon)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

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

Date de révision :
3 avril 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235278

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CISPLATINE INJECTABLE BP

Solution stérile

1 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

MISE EN GARDE

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le cisplatine possède des propriétés biochimiques semblables à celles des agents alkylants bifonctionnels produisant des liaisons croisées intrabrin et interbrins dans l'ADN. Il n'est apparemment pas spécifique au cycle cellulaire.

Pharmacocinétique

Après un bolus ou après une perfusion intraveineuse administrée sur une période de 2 à 7 heures à des doses allant de 50 à 100 mg/m², la demi-vie plasmatique du cisplatine est d'environ 30 minutes. Le rapport cisplatine-platine total libre (ultrafiltrable) dans le plasma se situe entre 0,4 et 1,1 après l'administration d'une dose de 100 mg/m².

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

Après l'administration de doses de cisplatine allant de 20 à 120 mg/m², les concentrations de platine sont les plus élevées dans le foie, la prostate et les reins, elles sont un peu plus faibles dans la vessie, les muscles, les testicules, le pancréas et la rate et elles sont le plus faibles dans

les intestins, les glandes surrénales, le cœur, les poumons, le cerveau et le cervelet. Le platine est présent dans les tissus jusqu'à 180 jours après la dernière administration. Sauf dans le cas des tumeurs intracrâniennes, les concentrations de platine dans les tumeurs sont généralement plus faibles que les concentrations décelées dans l'organe où se trouve la tumeur. Chez un même patient, différents foyers métastatiques peuvent présenter différentes concentrations de platine. Les métastases hépatiques présentent les concentrations les plus élevées de platine, mais celles-ci sont cependant similaires à celles notées dans le foie normal.

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

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Tumeurs testiculaires métastatiques : traitement des patients ayant préalablement subi des interventions chirurgicales, radiothérapeutiques ou chimiothérapeutiques appropriées.

Tumeurs ovariennes métastatiques : traitement de relais des patientes réfractaires à la chimiothérapie standard.

Cancer de la vessie au stade avancé : monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome de la vessie de type transitionnel.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Cisplatine injectable BP est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une surdité partielle, à moins que le médecin et le patient jugent que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur les risques.

Cisplatine injectable BP ne devrait pas être administré aux patients souffrant de dépression médullaire et il est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité au cisplatine ou à d'autres composés renfermant du platine.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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

Généralités

Comme avec tous les agents antinéoplasiques puissants, on doit soupeser avec soin les bienfaits pour le patient par rapport aux risques de toxicité.

Réactions anaphylactiques et de type anaphylactique

Des réactions au cisplatine s'apparentant à l'anaphylaxie ont été signalées, incluant l'œdème du visage, la bronchoconstriction, la tachycardie et l'hypotension. Ces réactions, qui sont survenues dans les minutes suivant l'administration du médicament chez des patients ayant déjà reçu du cisplatine, ont été soulagées à l'aide d'épinéphrine, de corticostéroïdes et d'antihistaminiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Carcinogénèse

Des études menées chez des animaux de laboratoire ont montré que le cisplatine a un potentiel carcinogène. On a rarement signalé l'apparition d'une leucémie aiguë chez les humains durant le

traitement par ce médicament. Dans ces cas, le cisplatine était généralement administré en association avec d'autres agents leucémogènes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Toxicité cardiovasculaire

L'emploi du cisplatine a été associé à des cas de toxicité cardiovasculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les patients peuvent présenter des manifestations thromboemboliques veineuses hétérogènes sur le plan clinique, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la microangiopathie thrombotique et l'artérite cérébrale. Des cas de phénomène de Raynaud ont aussi été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Réactions hématologiques

La dépression médullaire survient chez 25 à 30 % des patients traités avec le cisplatine. Les nadirs des plaquettes et des leucocytes circulants se manifestent entre le 18^e et le 23^e jour (plage de 7,5 à 45), et un retour aux valeurs normales est observé le 39^e jour (plage de 13 à 62) chez la plupart des patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La leucopénie et la thrombocytopénie sont plus prononcées à des doses élevées (> 50 mg/m²) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'anémie (diminution de 2 g d'hémoglobine/100 mL) survient approximativement à la même fréquence et au même moment que la leucopénie et la thrombocytopénie. Chez les humains, on a rarement signalé la survenue d'une leucémie aiguë coïncidant avec l'administration de cisplatine. Dans ces cas, le cisplatine avait généralement été administré avec d'autres agents leucémogènes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

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

Mutagenèse

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

Des cas d'anomalie de la spermatogenèse ont été signalés chez des patients de sexe masculin (voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Neurotoxicité

On a signalé des cas de neuropathie sévère chez des patients qui ont reçu des doses de cisplatine plus élevées ou plus fréquentes que celles recommandées. Cette neuropathie, qui peut être irréversible, se présente sous forme de paresthésie selon une distribution en chaussettes ou en gants, d'aréflexie et de perte de la sensibilité proprioceptive et vibratoire. Une perte de la fonction motrice a également été signalée. Des cas graves de leucoencéphalopathie et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dont certains mortels, ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Toxicité rénale

Le cisplatine entraîne une néphrotoxicité cumulative pouvant être intensifiée par les antibiotiques de type aminosides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PRÉCAUTIONS

Cisplatine injectable BP devrait être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la 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.

Le cisplatine entraîne une néphrotoxicité cumulative pouvant être intensifiée par les antibiotiques de type aminoside. Par conséquent, on devrait mesurer la clairance de la créatinine, les concentrations de créatinine sérique, d'azote uréique du sang, de magnésium, de sodium, de potassium et de calcium avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer chaque cure subséquente. À la posologie recommandée, le cisplatine ne devrait pas être administré plus souvent qu'une fois toutes les 3 ou 4 semaines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On préconise l'hydratation du patient avec 1 ou 2 L de liquide en perfusion durant 8 à 12 heures avant l'administration d'une dose de cisplatine, afin de réduire au minimum le risque de néphrotoxicité.

Puisque l'ototoxicité induite par le cisplatine est cumulative, une évaluation audiométrique devrait être effectuée avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer chaque dose subséquente de médicament (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On devrait surveiller les numérations globulaires périphériques chaque semaine. Il faut évaluer périodiquement la fonction hépatique et effectuer des examens neurologiques à intervalles réguliers (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Reproduction

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le cisplatine et pendant au moins 26 semaines après l'administration de la dernière dose. Il faut conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le cisplatine et pendant au moins 14 semaines après l'administration de la dernière dose.

Chez les patients en insuffisance rénale terminale, la période d'élimination du cisplatine est plus longue : elle peut atteindre 7 semaines. En pareil cas, les hommes doivent continuer à utiliser une méthode de contraception efficace pendant au moins 19 semaines, et les femmes, pendant au moins 31 semaines après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

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

Allaitement

Le cisplatine est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, les patientes qui reçoivent le cisplatine ne devraient pas allaiter.

Fertilité

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

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

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

Administration

Après reconstitution, Cisplatine injectable BP est physiquement incompatible avec tout dispositif d'administration intraveineuse, toute aiguille et toute seringue contenant de l'aluminium. En effet, il se produit une interaction entre l'aluminium et le platine contenu dans le cisplatine, occasionnant la formation d'un précipité noir visible dans la solution de cisplatine (voir **Préparations des solutions intraveineuses**).

Comme avec tout autre composé potentiellement toxique, on devrait faire preuve de prudence lors de la manipulation du cisplatine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INSTRUCTIONS SPÉCIALES**). Des réactions cutanées associées au contact accidentel avec le cisplatine peuvent survenir. On recommande de porter des gants. Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, il faut immédiatement bien laver la partie atteinte avec de l'eau et du savon. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, il faut rincer abondamment avec de l'eau.

Interactions médicamenteuses

- *Anticonvulsivants* : Durant le traitement par le cisplatine, les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants peuvent descendre à des niveaux sous-optimaux. Lors d'une étude randomisée, menée chez des patientes atteintes de cancer avancé des ovaires, la durée de la réponse a été réduite lors de l'administration simultanée de pyridoxine, d'altrétamine (hexaméthylmélamine) et de cisplatine. Le cisplatine peut entraîner une baisse des taux sériques de phénytoïne, possiblement due à l'absorption moindre et/ou au métabolisme accru de celle-ci. Une altération de l'absorption de la carbamazépine et du valproate de sodium a aussi été signalée. Il est donc essentiel de surveiller adéquatement la concentration plasmatique des anticonvulsivants durant le traitement par le cisplatine.
- *Médicaments néphrotoxiques* : Les antibiotiques de type aminosides, s'ils sont administrés avec le cisplatine ou dans les 1 à 2 semaines suivant l'administration de celui-ci, peuvent en accentuer les effets néphrotoxiques (voir **MISES EN GARDE**). Les effets toxiques de l'ifosfamide sur les reins pourraient être accrus chez les patients qui reçoivent ou ont déjà reçu du cisplatine.
- *Médicaments excrétés par voie rénale* : Selon des données publiées, le cisplatine pourrait réduire l'élimination des substances principalement éliminées par la voie rénale et accentuer leur toxicité. Dans quelques cas, une réduction des taux sanguins de lithium a été observée après l'administration de cisplatine en association avec la bléomycine et l'étoposide. La surveillance des taux de lithium est donc recommandée.

- *Médicaments ototoxiques* : L'administration concomitante et/ou séquentielle de médicaments ototoxiques – comme les antibiotiques de type aminosides ou les diurétiques de l'anse – pourrait accroître le pouvoir ototoxique du cisplatine, surtout en présence d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE**). L'ifosfamide peut accroître la perte auditive liée au cisplatine.
- *Anticoagulants* : Il est impératif de surveiller le RIN lors de l'administration concomitante de cisplatine et d'anticoagulants oraux (warfarine et autres dérivés de la coumarine).
- *Paclitaxel* : L'administration de cisplatine avant une perfusion de paclitaxel pourrait accroître l'exposition au paclitaxel de 33 % et ainsi accentuer la neutropénie et la neurotoxicité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Réactions anaphylactiques et de type anaphylactique

On a parfois signalé des réactions évoquant l'anaphylaxie chez des patients traités au préalable par le cisplatine. Ces réactions comprennent l'œdème du visage, les bouffées vasomotrices, une respiration sifflante, la tachycardie et l'hypotension et se manifestent dans les minutes suivant l'administration du médicament. Les réactions peuvent être maîtrisées à l'aide d'épinéphrine par voie intraveineuse, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques. Les patients recevant du cisplatine devraient faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler toute réaction de type anaphylactique; les médicaments et le matériel de soutien doivent être à portée de la main pour traiter une telle complication.

Troubles sanguins et lymphatiques

La myélosuppression est fréquente pendant le traitement par le cisplatine. La leucopénie et la thrombocytopénie sont liées à la dose administrée, et pourraient avoir une portée clinique chez les patients recevant de fortes doses de cisplatine ou ayant déjà reçu un traitement myélosuppresseur. En général, les numérations leucocytaire et plaquettaire atteignent leur valeur minimale après 2 semaines environ, pour revenir aux valeurs préthérapeutiques en l'espace de 4 semaines dans la plupart des cas. Le cisplatine peut causer une anémie, laquelle découle parfois de l'hémolyse.

On a signalé de rares cas de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique chez des patients traités par le cisplatine, principalement lorsque celui-ci était administré en association avec d'autres agents leucémogènes.

Troubles cardiovasculaires

Une augmentation importante du risque d'événement thromboembolique veineux a été observée chez les patients ayant une tumeur solide qui ont été traités par le cisplatine, comparativement aux patients traités par d'autres antinéoplasiques.

On a rarement signalé des effets toxiques vasculaires lors de l'administration de cisplatine en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Ces manifestations sont hétérogènes sur le plan clinique et peuvent inclure l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (accident vasculaire cérébral ischémique et accident vasculaire cérébral hémorragique), la microangiopathie thrombotique (syndrome urémique hémolytique) ou l'artérite cérébrale. On a

suggéré divers mécanismes pour expliquer ces complications vasculaires. On a également signalé le phénomène de Raynaud chez des patients recevant une association de bléomycine et de vinblastine, avec ou sans cisplatine. On a suggéré que l'hypomagnésémie survenant pendant le traitement par le cisplatine pourrait être un facteur additionnel, mais non essentiel, associé à cette manifestation. Cependant, on ne sait pas encore si, dans ces cas, la cause du phénomène de Raynaud est la maladie, l'atteinte vasculaire sous-jacente, la bléomycine, la vinblastine, l'hypomagnésémie ou une combinaison de ces facteurs.

Réactions gastro-intestinales

Des nausées et des vomissements marqués se manifestent chez presque tous les patients traités avec le cisplatine et ils sont parfois si sévères qu'il faut interrompre le traitement. Les nausées et les vomissements commencent habituellement de 1 à 4 heures après l'administration et durent jusqu'à 24 heures. Des vomissements, des nausées et/ou l'anorexie peuvent persister, à divers degrés, jusqu'à 1 semaine après le traitement.

Chez certains patients n'ayant pas présenté de nausées ni de vomissements le jour du traitement par le cisplatine, ces symptômes se manifestent à retardement (commençant ou persistant 24 heures ou plus après la chimiothérapie).

On a également signalé de la diarrhée et une stomatite.

Toxicités hépatiques

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

Hyperuricémie

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

Infections et infestations

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

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

Néphrotoxicité

L'insuffisance rénale est le principal facteur de toxicité limitant la dose de cisplatine; cet effet est cumulatif et relié à la dose. La toxicité rénale a été notée chez 28 à 36 % des patients traités avec une dose unique de 50 mg/m². Cette réaction est tout d'abord observée durant la deuxième semaine et elle se manifeste par une élévation des concentrations d'azote uréique du sang, de créatinine, d'acide urique sérique et/ou par une diminution de la clairance de la créatinine. **La toxicité rénale se prolonge et est de plus en plus sévère avec des cures répétées du**

médicament. La fonction rénale doit retourner à la normale avant qu'on puisse administrer une autre dose de cisplatine.

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

Neurotoxicité

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

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

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

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

Toxicité oculaire

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

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

Autres toxicités

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

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

Ototoxicité

L'ototoxicité a été observée chez jusqu'à 31 % des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine de 50 mg/m². Elle se manifeste par des acouphènes et/ou par une diminution de l'acuité auditive des hautes fréquences (4 000 à 8 000 Hz). Occasionnellement, le patient peut avoir du mal à entendre les tons normaux de la conversation. Les effets ototoxiques peuvent être plus sévères chez les enfants recevant du cisplatine. La diminution de l'acuité auditive peut être unilatérale ou bilatérale et elle a tendance à devenir plus fréquente et plus sévère lors de l'administration de doses répétées. Cependant, on a rarement signalé la surdité par suite de l'administration de la dose initiale de cisplatine. L'ototoxicité peut être intensifiée par une radiothérapie crânienne antérieure ou simultanée et elle peut être reliée aux concentrations plasmatiques maximales de cisplatine. On ne sait pas encore si l'ototoxicité causée par le cisplatine est réversible. On doit effectuer des audiogrammes avant d'amorcer le traitement et avant d'administrer les doses subséquentes de cisplatine. On a également observé une toxicité vestibulaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

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

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires

Des cas de spermatogenèse anormale et d'azoospermie ont été signalés.

Déséquilibre des électrolytes sériques

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

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

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

On devrait faire preuve de prudence lors de la préparation de la solution de cisplatine (voir **PRÉCAUTIONS** et **INSTRUCTIONS SPÉCIALES**). Si la solution de cisplatine entre en contact avec la peau, il faut immédiatement bien laver la partie atteinte avec de l'eau et du savon. Si la solution de cisplatine entre en contact avec les muqueuses, il faut rincer abondamment avec de l'eau.

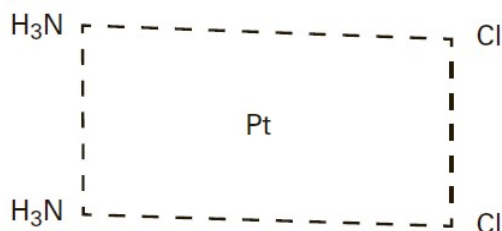
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom propre : Cisplatine

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

Structure chimique :



Formule moléculaire : Pt N₂H₆Cl₂

Poids moléculaire : 300,06

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

Composition : Cisplatine injectable BP est offert sous forme de solution stérile, en format de 1 mg/mL de cisplatine, avec 9 mg/mL de chlorure de sodium et 1 mg/mL de mannitol, dans de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium ont été ajoutés pour l'ajustement du pH.

Recommandations pour la stabilité et l'entreposage

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

Le produit est offert en flacon ONCO-TAIN^{MD} (flacon de verre ambré pourvu d'une gaine de plastique polytéraphthalate d'éthylène transparente) destiné à protéger du bris. Il est recommandé de conserver le flacon dans son carton d'origine jusqu'au moment de l'emploi.

Reconstitution

Préparation des solutions intraveineuses

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

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

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

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

INSTRUCTIONS SPÉCIALES

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

PRÉSENTATION

Cisplatine injectable BP, à 1 mg/mL, est présenté sous forme de solution aqueuse stérile pour administration intraveineuse, en flacons de verre ambré ONCO-TAIN^{MD} de 50 mL et 100 mL.

Chaque flacon est emballé individuellement dans un carton. Cisplatine injectable BP ne contient pas d'agents de conservation.

PHARMACOLOGIE

Le cisplatine cause une immunosuppression qui est de courte durée (18 à 72 heures) suivie d'un accroissement rapide de la réponse immunitaire de l'hôte. On croit que cet accroissement de la réponse immunitaire de l'hôte cause une régression de la tumeur chez les animaux.

L'activité antitumorale du cisplatine a été démontrée pour la première fois contre le sarcome 180 et la leucémie L1210. Des enquêtes subséquentes ont montré une activité significative du cisplatine IP en tant qu'agent unique sur plusieurs tumeurs expérimentales, comme suit :

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

Le cisplatine a montré une activité synergique contre la leucémie L1210 lorsque combinée à d'autres agents chimiothérapeutiques dont la cyclophosphamide, l'ICRF-159, l'ifosfamide, la cytosine arabinoside, l'hydroxyurée, la moutarde phosphoramidate, l'azacytidine, le 5-fluorouracile, l'émétine, la doxorubicine et le méthotrexate. Aucune synergie apparente n'a été observée avec le BCNU.

Les concentrations les plus fortes de cisplatine se sont retrouvées dans les reins, le foie, les gonades, la rate et les surrénales peu de temps (1 à 2 heures) suivant l'injection intraveineuse à des chiens, mais elles sont demeurées significativement élevées seulement dans les reins, le foie, les ovaires et l'utérus pendant une période allant jusqu'à six jours après le traitement. Les ratios tissus:plasma du platine étaient, respectivement, de 3:1 et de 4:1 pour le foie et les reins, six jours suivant le traitement⁽²⁾.

Après une seule injection IV de cisplatine chez les chiens, la demi-vie de phase rapide était de moins d'une heure, et la demi-vie de phase lente était d'environ 5 jours. Une quantité d'environ 60 à 70 % de la dose était récupérée dans l'urine dans les quelques premières heures suivant le traitement⁽²⁾.

TOXICOLOGIE

Paramètres toxicologiques du cisplatine

Voie intraveineuse

	Souris Dose unique		Chiens				Singes QD x 5 jours	
			Dose unique		QD x 5 jours			
	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²
Dose maximale tolérée	--	--	0,625	13,2	0,187	3,75	0,156	1,94 (ou moins)
Dose toxique minimale (DT min.)	--	--	1,25	22,5	0,375	7,75	0,313	8,0
Dose toxique maximale (DT max.)	--	--	2,5	47,3	0,75	14,9	1,25	15,9
Dose létale (DL)	--	--	5,0	105,7	1,5	31,1	2,5	33,6
DL ₅₀	13,38	40,15	--	--	--	--	--	--

Toxicité aiguë

À la dose létale ou DL₅₀, des souris, chiens et singes sont morts en 2 à 8 jours. Les chiens présentaient une entérocolite sévère, principalement hémorragique, une hypoplasie sévère ou marquée de la moelle osseuse, une hypocellularité modérée ou marquée des tissus lymphoïdes, une nécrose marquée ou modérée des tubules rénaux, ainsi qu'une azotémie, une nécrose marquée ou modérée des tissus de graisse omentale et péripancréatiques, et une pancréatite. Les singes présentaient une entérocolite ou une colite sévère, une atrophie sévère des tissus lymphoïdes et une hypoplasie modérée à sévère de la moelle osseuse. L'un des deux singes présentait également une néphrose sévère, une nécrose myocardique focale marquée, une myocardite, une atrophie sévère du pancréas et une atrophie marquée de la glande prostatique et des testicules.

Toxicité subaiguë

Les chiens et les singes survivants présentaient des signes toxiques réversibles, y compris un vomissement lié à la dose, une anorexie, une déshydratation, une faiblesse, une leucocytose, une anémie, une hypochlorémie, une protéinurie et la présence de leucocytes, d'érythrocytes et de cylindres dans l'urine. Les singes présentaient une azotémie temporaire et une hausse sporadique des transaminases.

Les signes toxiques sont disparus dans les deux semaines suivant le traitement, et les chiens et les singes n'ont présenté aucun signe histopathologique après une période d'observation de 61 à 129 jours, à l'exception d'un chien ayant montré une atrophie marquée de la glande prostatique et d'un singe ayant montré une néphrite interstitielle possiblement liée au médicament.

Mutagenicité

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

1. Kelman AD *et al.* An analysis of the modes of binding of antitumor platinum complexes to DNA. *Wadely Med Bull* 1976;7(1):440-448.
2. Litterst CL *et al.* Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-Diamminodichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* 1976;36:2340-2344.
3. Beck, D.J. and Brubaker, R.R. Mutagenic properties of cis-platinum (II) diamminodichloride in Escherichia Coli. *Mutation Res.* 1975;27:181-189.
4. Fremuth F *et al.* Chromosome aberrations and radioprotection. *Proc Intern Congr Chemo (Prague)* 1971;2:827-828.
5. Monti-Bragadin C *et al.* Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *Chem Biol Interactions* 1975;11:469-472.
6. Bruckner, H.W. *et al.* Chemotherapy of gynecological tumors with platinum II. *J. Clin Hematol Oncol* 1977;7(2):619-633.
7. Einhorn, L.H., and Donahue, J.P. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Urol* 1977;117:65-69.
8. Higby, D.J. *et al.* Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J. Urol* 1974;112:100-104.
9. Merrin, C. A New Method to prevent toxicity with high doses of cis-Diammine platinum (Therapeutic efficacy in previously treated widespread and recurrent testicular tumors). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1976;17:243.
10. Wiltshaw, E. and Kroner, T. Phase II Study of cis-Dichloro-diammineplatinum (II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rep* 1976;60(1):55-60.
11. Herr HW. Cis-Diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 1980;123:853-955.
12. Merrin C. Treatment of advanced bladder cancer with cis-Diamminedichloroplatin (II) (NCS 119875): A pilot study. *J Urol* 1978;119:493-495.
13. Seng S, Liu Z, Chiu SK, *et al.* Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:4416-4426, 2012.
14. Smeland S, *et al.* Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthopaedica*; 2011 Apr;82(2):211-216.

15. O'Reilly A, MacEneaney P, Mayer N, O'Reilly SP, Power DG. Testicular Cancer and Platinum: A Double-Edged Sword. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):e46-e48.
16. Tempest HG, Martin RH, *et al*. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Human Reproduction*. 2008 Feb;23(2):251-258.
17. Bagga P, Dewan A, Agarwal P, Garg C, Datta NR. Oral tuberculosis following successful treatment of oral malignancy. *J Cancer Res Ther*. 2012 Oct/Dec;8(4):650-651.
18. Turkmen E, Erdogan B, Hacibekiroglu I, Kodaz H, Uzunoglu S, Celik Y, Cicin I. A case of Guillain-Barre syndrome in a patient with small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Turk onkoloji dergisi*. 2014;29(3):104-107.
19. Traynor AM, Richards GM, Hartig GK, *et al*. Comprehensive IMRT Plus Weekly Cisplatin for Advanced Head and Neck Cancer: The University of Wisconsin Experience. *Head & neck*. 2010;32(5):599-606.
20. Li Q, Xu B, Li Q, Zhang P. [Efficacy and safety of cisplatin plus capecitabine for patients with metastatic triple negative breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015 Dec;37(12):938-941.
21. Kaneko T, Shoji A, Tsubakihara M, Okubo T, Okoshi T. [Leukoencephalopathy in a patient being treated for small cell lung cancer]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Oct;33(10):1130-1134.
22. Brück W, Heise E, Friede RL. Leukoencephalopathy after cisplatin therapy. *Clin Neuropathol*. 1989 Nov-Dec;8(6):263-265.
23. Mizutani T. [Leukoencephalopathy caused by antineoplastic drugs]. *Brain Nerve*. 2008 Feb;60(2):137-141.
24. Zahir MN, Masood N, and Shabbir-Moosajee M. Cisplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and successful re-treatment in a patient with non-seminomatous germ cell tumor: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6:Art.No 409.
25. Simkens GAAM, de Hingh IHJT, Hanse MCJ. Acute neurological disorders following intraperitoneal administration of cisplatin. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Mar;120(3):291-291.
26. Triolo G, La Carrubba S, Volpes D, Cartia E, Panzica A, Lucia D, *et.al*. Severe posterior leukoencephalopathy syndrome by cisplatin: A case report. *Italian Journal of Medicine*. 2014 May;8:131-131.

27. Batra R. *et al.* Extensive arterial and venous thrombo-embolism with chemotherapy for testicular cancer: a case report. *Cases Journal*. 2009 Nov;2(11):Art no 9082.
28. Meattini I, *et al.* Ischemic stroke during cisplatin-based chemotherapy for testicular germ cell tumor: Case report and review of the literature. *Journal of Chemotherapy*. 2010 Apr;22(2):134-136.
29. Sambasivaiah K, Srikanth Reddy, Praveen Kumar B.S, Suneetha P. Cisplatin Induced Acute Cerebral Infarct. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. Vol. 29 No 4, 2008.
30. Bairey O, Bishara J, Stahl B, Shaklai M. Severe tissue necrosis after cisplatin extravasation at low concentration: possible "immediate recall phenomenon". *J Natl Cancer Inst*. 1997 Aug 20;89(16):1233-1234.

Dernière révision : 3 avril 2020

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5