

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxaliplatine Accord Healthcare 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg d'oxaliplatine.

10 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 50 mg d'oxaliplatine.

20 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 100 mg d'oxaliplatine.

40 ml de solution à diluer pour perfusion contiennent 200 mg d'oxaliplatine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution transparente, incolore, ne contenant aucune particule visible, de pH compris entre 3,5 et 6,5 et dont l'osmolarité est comprise entre 125 mOsm/litre et 175 mOsm/litre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

En association avec le 5-fluoro-uracile (5-FU) et l'acide folinique, l'oxaliplatine est indiqué pour :

- le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (classification de Duke : C) après résection totale de la tumeur primaire
- le traitement du cancer colorectal métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

La préparation de solutions injectables d'agents cytotoxiques doit être effectuée par du personnel spécialisé et formé à cet effet, ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions garantissant l'intégrité du médicament, la protection de l'environnement, et en particulier la protection du personnel manipulant ces médicaments, conformément à la politique hospitalière. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet effet. Il est interdit de fumer, de manger ou de boire dans ce local (voir rubrique 6.6).

Posologie

MÉDICAMENT EXCLUSIVEMENT RÉSERVÉ À L'ADULTE

La dose d'oxaliplatine recommandée pour le traitement adjuvant est de 85 mg/m² administrés par voie intraveineuse, toutes les deux semaines, pendant 12 cycles (6 mois).

La dose d'oxaliplatine recommandée pour le traitement du cancer colorectal métastatique est de 85 mg/m² administrés par voie intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou à la survenue d'effets toxiques intolérables.

La posologie administrée doit être ajustée en fonction de la tolérance du patient (voir rubrique 4.4).

L'oxaliplatine doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines – c.-à-d. le 5 fluorouracile (5 FU).

Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion est administré par perfusion intraveineuse sur 2 à 6 heures dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 %, de manière à donner une concentration comprise entre 0,2 mg/ml et 0,70 mg/ml ; la concentration la plus élevée rapportée en pratique clinique pour une dose d'oxaliplatine de 85 mg/m² est de 0,70 mg/ml.

Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion a été principalement utilisé en association avec des schémas à base de 5-fluorouracile en perfusion continue. Pour le schéma thérapeutique sur 2 semaines, des traitements à base de 5-fluorouracile ont été administrés en bolus et en perfusion continue.

Populations particulières

- Insuffisance rénale :

L'oxaliplatine ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la dose d'oxaliplatine recommandée est de 85 mg/m² (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- Insuffisance hépatique

Lors d'une étude de phase I ayant recruté des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, la fréquence et la sévérité des affections hépatobiliaires semblaient être liées à la progression de la maladie et aux résultats anormaux aux épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique avant le traitement. Il n'a pas été réalisé d'ajustements spécifiques de la dose chez les patients présentant des résultats anormaux aux épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique au cours du développement clinique.

- Patients âgés :

Il n'a pas été observé d'augmentation des toxicités sévères lorsque l'oxaliplatine était utilisé en monothérapie ou en association avec le 5-fluorouracile chez des patients âgés de plus de 65 ans. Par conséquent, aucune adaptation spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

- Patients pédiatriques :

Il n'existe pas d'indication pertinente justifiant l'utilisation de l'oxaliplatine chez l'enfant. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie n'a pas été établie chez les populations pédiatriques présentant des tumeurs solides (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion est administré par perfusion intraveineuse.

L'administration d'Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion ne nécessite pas d'hyperhydratation.

Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion dilué dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % pour donner une concentration supérieure à 0,2 mg/ml doit être perfusé par le biais d'une ligne veineuse centrale ou dans une veine périphérique pendant 2 à 6 heures. La perfusion d'oxaliplatine doit toujours précéder l'administration de 5-fluorouracile.

En cas d'extravasation, l'administration doit être immédiatement interrompue.

Indications d'utilisation :

Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion doit être dilué avant emploi. Utiliser exclusivement une solution de dilution à 5 % de glucose pour diluer la solution de produit à perfuser (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

L'oxaliplatine est contre-indiqué chez les patient(e)s qui

- ont des antécédents connus d'hypersensibilité à l'oxaliplatine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- allaitent.
- présentent, avant de commencer le premier cycle de traitement, une myélosuppression caractérisée par un nombre initial de neutrophiles $< 2 \times 10^9/l$ et/ou un nombre de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.
- présentent une neuropathie sensorielle périphérique accompagnée d'une insuffisance fonctionnelle avant le premier cycle de traitement.
- présentent une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine inférieure à 30 ml /min) (voir rubrique 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion doit exclusivement être utilisé dans des services spécialisés en oncologie et doit être administré sous la supervision d'une oncologue expérimenté.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, l'apparition d'effets indésirables devra être étroitement surveillée et la dose devra être ajustée en conséquence en fonction de la toxicité (voir rubrique 5.2).

Réactions d'hypersensibilité

Une surveillance particulière doit être assurée chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique aux autres produits à base de platine. En cas de réaction anaphylactique, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. La réadministration de l'oxaliplatine à ces patients est contre-indiquée. Des réactions croisées, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les composés à base de platine.

En cas d'extravasation d'e l'oxaliplatine, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le traitement symptomatique local habituel doit être commencé.

Symptômes neurologiques

La toxicité neurologique de l'oxaliplatine doit être attentivement surveillée, en particulier si ce produit est administré conjointement avec d'autres médicaments ayant une toxicité neurologique spécifique. Un examen neurologique doit être pratiqué avant chaque administration et régulièrement par la suite.

Chez les patients qui développent une dysesthésie laryngopharyngée aiguë (voir rubrique 4.8) pendant la perfusion de 2 heures ou dans les heures qui suivent celle-ci, la perfusion suivante d'oxaliplatine devra être administrée sur 6 heures.

Neuropathie périphérique

Si des symptômes neurologiques (paresthésie, dysesthésie) se manifestent, l'ajustement posologique recommandé ci-après pour l'oxaliplatine devra être basé sur la durée et la sévérité de ces symptômes :

- Si les symptômes persistent pendant plus de sept jours et sont gênants, la dose consécutive d'oxaliplatine devra être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement du cancer métastatique) ou à 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- S'il persiste une paresthésie sans altération fonctionnelle jusqu'au cycle suivant, la dose consécutive d'oxaliplatine devra être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement du cancer métastatique) ou à 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- S'il persiste une paresthésie avec altération fonctionnelle jusqu'au cycle suivant, l'oxaliplatine devra être interrompu.
- Si ces symptômes s'améliorent après l'arrêt du traitement par l'oxaliplatine, on pourra envisager de reprendre le traitement.

Il convient d'informer les patients de la possibilité de persistance de symptômes de neuropathie sensorielle périphérique après la fin du traitement. Des paresthésies modérées localisées ou des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles peuvent persister jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement adjuvant.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR, également connu sous le nom de SEPR, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible,) ont été rapportés chez les patients traités par l'oxaliplatine en association avec un traitement par chimiothérapie. Le SLPR est une affection neurologique rare, réversible, et qui évolue rapidement, dont les symptômes peuvent inclure crises d'épilepsie, hypertension, céphalées, confusion, cécité, et autres troubles visuels et neurologiques (voir rubrique 4.8). Le diagnostic du SLPR est basé sur une confirmation par imagerie encéphalique, de préférence une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

Nausées, vomissements, diarrhées, déshydratation et modifications hématologiques

La toxicité gastro-intestinale induite par l'oxaliplatine, qui se manifeste par des nausées et des vomissements, justifie un traitement antiémétique prophylactique et/ou thérapeutique (voir rubrique 4.8.).

Une déshydratation, un iléus paralytique, une obstruction intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance de la fonction rénale peuvent être provoqués par des diarrhées/vomissements sévères, en particulier lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile.

Des cas d'ischémie intestinale, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec le traitement par l'oxaliplatine. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par oxaliplatine devra être interrompu et des mesures appropriées devront être instaurées (voir rubrique 4.8).

En cas de toxicité hématologique (neutrophiles < 1,5x10⁹/l ou plaquettes < 50x10⁹/l), l'administration du cycle de traitement suivant devra être reportée jusqu'à ce que les résultats hématologiques retournent à des valeurs acceptables. Une formule sanguine complète devra être pratiquée avant le début du traitement et avant chaque cycle de traitement consécutif. Les effets myélosuppresseurs peuvent être

additifs à ceux de la chimiothérapie concomitante. Les patients présentant une myélosuppression sévère et persistante sont exposés à un risque élevé de complications infectieuses. Des cas de septicémie, de septicémie neutropénique et de choc septique ont été rapportés chez des patients traités par oxaliplatine, y compris une issue fatale (voir rubrique 4.8). Si l'un de ces événements se produit, il faut interrompre le traitement par oxaliplatine.

Il convient d'informer suffisamment les patients du risque de diarrhées/vomissements, d'inflammation de la muqueuse/stomatite et de neutropénie après l'administration d'oxaliplatine et de 5-fluorouracile de telle sorte qu'ils puissent contacter en urgence leur médecin traitant pour une prise en charge appropriée de ces symptômes.

En cas d'inflammation de la muqueuse / de stomatite accompagnée ou non de neutropénie, le traitement suivant devra être reporté jusqu'à cet état se soit amélioré, autrement dit jusqu'à l'obtention d'un grade 1 ou inférieur et/ou jusqu'à ce que la numération des neutrophiles soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (avec ou sans acide folinique), il convient de procéder aux ajustements de doses habituels pour les toxicités liées au 5-fluorouracile.

En cas de diarrhées de grade 4, de neutropénie de grade 3-4 (neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$), de neutropénie fébrile (fièvre d'origine indéterminée sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique, avec un nombre absolu de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$, une température $> 38,3^\circ C$ ou une température persistant à $> 38^\circ C$ pendant plus d'une heure), ou de thrombocytopénie de grade 3-4 (plaquettes $< 50 \times 10^9/l$), la dose d'oxaliplatine devra être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement du cancer métastatique) ou à 75 mg/m² (traitement adjuvant), en plus des réductions nécessaires de la dose de 5-fluorouracile.

Troubles respiratoires

En cas de symptômes respiratoires inexplicables tels qu'une toux non productive, une dyspnée, un râle crépitant ou des infiltrations pulmonaires visibles à la radiographie, l'oxaliplatine doit être interrompu jusqu'à ce que des examens pulmonaires supplémentaires excluent la possibilité d'une pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.8).

Affections hématologiques

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet indésirable potentiellement mortel (fréquence indéterminée). L'oxaliplatine doit être arrêté dès les premiers signes attestant d'une anémie hémolytique microangiopathique, comme une chute brutale du taux d'hémoglobine avec une thrombopénie concomitante, une élévation de la bilirubine sérique, de la créatinine sérique, de l'urémie du sang, ou de la lactate déshydrogénase (LDH) sanguine. L'insuffisance rénale n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement et la dialyse s'avère alors nécessaire.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CID), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés en association avec le traitement par oxaliplatine. En présence d'une CID, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré (voir rubrique 4.8). Les patients atteints d'affections les prédisposant à une CID, comme une infection, une septicémie, etc. doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT est susceptible d'entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris des Torsades de Points, pouvant être fatales (voir rubrique 4.8). L'intervalle QT doit être attentivement et régulièrement surveillé avant et après l'administration d'oxaliplatine. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou qui y sont prédisposés, chez ceux qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, et chez ceux qui présentent des déséquilibres électrolytiques tels que : hypokaliémie, hypocalcémie ou

hypomagnésémie. En cas d'allongement de l'intervalle QT, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté.

Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse a été rapportée chez des patients traités par oxaliplatine, dans certains cas d'issue fatale. En cas de douleur ou de gonflement musculaires, associés à une sensation de faiblesse, de la fièvre ou à des urines foncées, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté. Des mesures appropriées doivent être prises si le diagnostic de rhabdomyolyse est confirmé. Une prudence particulière est recommandée si des médicaments susceptibles d'être associés à une rhabdomyolyse sont administrés de façon concomitante à l'oxaliplatine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Ulcère gastro-intestinal / hémorragie et perforation d'ulcère gastro-intestinal

Le traitement par oxaliplatine peut provoquer un ulcère gastro-intestinal et de possibles complications telles qu'une hémorragie et une perforation gastro-intestinale, potentiellement fatales. En cas d'ulcère gastro-intestinal, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 4.8).

Troubles hépatiques

En cas de résultats anormaux après une exploration de la fonction hépatique, de splénomégalie ou en cas d'hypertension portale, qui ne sont pas le résultat apparent de métastases hépatiques, on devra envisager la possibilité de cas très rares d'affections vasculaires hépatiques induites par le médicament.

Effets immunosuppresseurs / augmentation de la sensibilité aux infections

L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents de chimiothérapie peut entraîner des infections graves, voire fatales. La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant de l'oxaliplatine. Il est possible d'administrer des vaccins tués ou inactivés, sachant toutefois que la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

Contraception chez les hommes et les femmes en âge de procréer

Effets génotoxiques potentiels de l'oxaliplatine, des mesures contraceptives appropriées doivent être prises pendant et après l'arrêt du traitement.

Compte tenu de la longue durée d'élimination du produit (voir rubrique 5.2), il est recommandé, par mesure de précaution, de poursuivre la contraception pendant 15 mois après l'arrêt du traitement chez la femme en âge de procréer et pendant 12 mois après l'arrêt du traitement chez l'homme (voir rubrique 4.6).

La fertilité

Les hommes doivent être informés de la conservation du sperme avant le traitement, car l'oxaliplatine peut provoquer une stérilité qui peut être irréversible (voir rubrique 4.6).

Autres mises en garde :

Une hémorragie péritonéale peut se produire lorsque l'oxaliplatine est administré par voie intrapéritonéale (voie d'administration hors indication).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Chez les patients qui ont reçu une dose unique de 85 mg/m² d'oxaliplatine, immédiatement avant l'administration de 5-fluorouracile, il n'a été observé aucun changement relativement au degré d'exposition au 5-fluorouracile.

In vitro, aucun déplacement significatif de la liaison de l'oxaliplatine aux protéines plasmatiques n'a été observé avec les produits suivants : érythromycine, salicylates, granisétron, paclitaxel et valproate sodique.

La prudence est conseillée lorsque le traitement par oxaliplatine est administré simultanément avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. En cas d'association avec de tels médicaments, l'intervalle QT doit être étroitement surveillé (voir rubrique 4.4). La prudence est de mise lorsque le traitement par oxaliplatine est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments susceptibles d'être associés à la survenue d'une rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

La vaccination avec des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués doit être évitée chez les patients recevant de l'oxaliplatine (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes en âge de procréer

En raison des effets génotoxiques potentiels de l'oxaliplatine, des mesures contraceptives appropriées doivent être prises pendant et après l'arrêt du traitement.

Compte tenu de la longue durée d'élimination du produit (voir rubrique 5.2), il est recommandé, par mesure de précaution, de poursuivre la contraception pendant 15 mois après l'arrêt du traitement chez la femme en âge de procréer et pendant 12 mois après l'arrêt du traitement chez l'homme.

Grossesse

À ce jour, on ne dispose pas d'informations concernant la sécurité d'emploi de l'oxaliplatine chez la femme enceinte. Une toxicité sur la reproduction a été observée lors des études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3). L'oxaliplatine est déconseillé pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer ne prenant pas de mesures contraceptives.

L'utilisation de l'oxaliplatine doit uniquement être envisagée après avoir suffisamment informé la patiente du risque pour le fœtus et après avoir obtenu le consentement de la patiente.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par l'oxaliplatine.

Fertilité

L'oxaliplatine pourrait avoir un effet négatif sur la fertilité (voir rubrique 4.4). Après un traitement par oxaliplatine, il est conseillé aux patientes planifiant une grossesse de consulter un conseil génétique. Les hommes doivent être informés de la conservation du sperme avant le traitement, car l'oxaliplatine peut provoquer une stérilité qui peut être irréversible (voir rubrique 4.4).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, étant donné que le traitement par l'oxaliplatine entraîne un risque accru d'étourdissement, de nausées et vomissements, et d'autres symptômes neurologiques affectant la marche et l'équilibre, il est possible que cela puisse avoir une influence légère ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des anomalies de la vision, en particulier une perte passagère de la vision (réversible après l'arrêt du traitement), peuvent affecter l'aptitude des patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients devront par conséquent être avertis de l'effet potentiel de ces événements sur leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents de l'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile/l'acide folinique (5-FU/FA) étaient gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements et inflammation de la muqueuse), hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie) et neurologiques (neuropathie sensorielle périphérique aiguë et liée au cumul des doses). Globalement, ces effets indésirables étaient plus fréquents et plus sévères lorsque l'oxaliplatine était associé au 5-FU/FA qu'avec le 5-FU/FA seul.

Liste récapitulative des effets indésirables

Les fréquences rapportées dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques portant sur le traitement du cancer métastatique et sur le traitement adjuvant (études ayant recruté 416 et 1108 patients respectivement dans les bras de traitement par l'oxaliplatine + 5-FU/FA), ainsi que de l'expérience accumulée depuis la commercialisation du produit.

Les fréquences dans ce tableau sont définies à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Des informations supplémentaires sont données après le tableau.

Classes de systèmes d'organes du MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des enzymes hépatiques - Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine - Augmentation de la bilirubine sanguine - Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine - Prise de poids (traitement adjuvant) 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la créatinine sanguine - Perte de poids (traitement du cancer métastatique) 				
Affections hématologiques et du système lymphatique*	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Neutropénie - Thrombocytopénie - Leucopénie - Lymphopénie 	-Neutropénie fébrile		<ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytopenie immunoallergique - Anémie hémolytique*** - Coagulation 		<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome hémolytique et urémique - Pancytopénie auto-immune - Pancytopénie - Leucémie secondaire

				intravasculaire disséminée (CID), y compris des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4)		
Affections du système nerveux*	- Neuropathie sensorielle périphérique - Troubles sensoriels - Dysgueusie - Céphalées	- Étourdissement - Névrite motrice - Méningisme		- Dysarthrie - Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR ou SEPR)** (voir rubrique 4.4)		- Convulsions - Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique
Affections oculaires		- Conjonctivite - Troubles visuels		- Diminution passagère de l'acuité visuelle - Troubles du champ de vision - Névrite optique - Perte passagère de la vision, réversible après l'arrêt du traitement		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			- Ototoxicité	- Surdité,		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	- Dyspnée - Toux - Epistaxis	- Hoquet - Embolie pulmonaire		- Pneumopathie interstitielle parfois mortelle - Fibrose pulmonaire**		- Laryngospasmes - Pneumonie et bronchopneumonie, y compris des cas d'issue fatale
Affections gastro-	- Nausées - Diarrhées	- Dyspepsie - Reflux	- Iléus -	- Colite, notamment		- Ischémie intestinale, y

intestinales *	<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements - Stomatite /Inflammation des muqueuses <ul style="list-style-type: none"> - Douleur abdominale - Constipation 	gastro- œsophagien <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie gastro-intestinale - Hémorragie rectale 	Obstruction intestinale	diarrhées induites par <i>clostridium difficile</i> -Pancréatite		compris des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4) <ul style="list-style-type: none"> - Ulcère et perforation gastro-intestinal(e), pouvant avoir une issue fatale (voir rubrique 4.4) -Œsophagite
Affections hépatobiliaires					Syndrome d'occlusion sinusoidale du foie, aussi connu sous le nom de maladie veino-occlusive hépatique, ou manifestations pathologiques liées à cette atteinte hépatique, notamment péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose périsinusoïdale. <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension portale et/ou augmentation des transaminases. 	Hyperplasie nodulaire focale
Affections rénales et urinaires		<ul style="list-style-type: none"> - Hématurie - Dysurie - Fréquence 			<ul style="list-style-type: none"> - Nécrose tubulaire aiguë, 	

		anormale des mictions			néphrite interstitielle aiguë et insuffisance rénale aiguë	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	- Affection cutanée - Alopécie	- Desquamation cutanée (c.-à-d. syndrome main-pied) - Rash érythémateux - Rash - - Hyperhidrose - Affection des ongles				- Vascularite d'hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	- Douleur dorsale	- Arthralgie - Douleur osseuse				- Rhabdomyolyse, y compris des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	- Anorexie - Hyperglycémie - Hypokaliémie - Hypernatrémie	- Déshydratation	- Acidose métabolique			
Infections et infestations *	- Infection	- Rhinite - Infection des voies respiratoires supérieures - - Septicémie neutropénique	- Septicémie +			- Choc septique, y compris des cas d'issue fatale.
Affections cardiaques						- Allongement du segment QT, pouvant entraîner des arythmies ventriculaires, y compris des Torsades de pointe, pouvant avoir une issue fatale (voir rubrique 4.4) -Syndrome coronarien

						aigu, dont infarctus du myocarde et artériospasme coronarien et angine de poitrine chez des patients traités par oxaliplatine en association au 5-FU et au bévacizumab
Affections vasculaires		- Hémorragie - Bouffées vasomotrices - Thrombose veineuse profonde - Hypertension				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	- Fatigue - Fièvre+++ - Asthénie - Douleur - Réaction au point d'injection++++					
Affections du système immunitaire *	- Allergie/ réaction allergique++					
Troubles psychiatriques		- Dépression - Insomnie	- Nervosité			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		- Chutes				

* Voir ci-dessous pour plus d'informations

** Voir rubrique 4.4

*** Anémie hémolytique microangiopathique associée à un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou anémie hémolytique avec test de Coombs positif (voir rubrique 4.4)

+ Septicémies neutropéniques fréquentes, y compris des cas d'issue fatale.

++ Allergies et réactions allergiques très fréquentes, survenant principalement pendant la perfusion, parfois mortelles. Réactions allergiques fréquentes, telles qu'un rash cutané (en particulier de l'urticaire), conjonctivite et rhinite.

Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes fréquentes, notamment : bronchospasme, œdème, hypotension, sensation de douleur thoracique, et choc anaphylactique. Une hypersensibilité retardée a également été rapportée avec l'oxaliplatine plusieurs heures, voire plusieurs jours après la perfusion.

+++ Très fréquent : fièvre, frissons (tremblements), liés à une infection (avec ou sans neutropénie fébrile) ou bien peut-être à un mécanisme immunologique.

++++ Réaction au point d'injection, notamment : douleur localisée, rougeur, gonflement et thrombose. L'extravasation peut aussi entraîner une douleur et une inflammation localisées, pouvant être sévères et entraîner des complications, notamment une nécrose, en particulier lorsque l'oxaliplatine est perfusé dans une veine périphérique (voir rubrique 4.4).

Description de certains effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine et 5 FU/FA 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Gr 3	Gr 4	Tous grades	Gr 3	Gr 4
Anémie	82,2	3	< 1	75,6	0,7	0,1
Neutropénie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombocytopénie	71,6	4	< 1	77,4	1,5	0,2
Neutropénie fébrile	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Infections et infestations

Incidence par patient (%)

Oxaliplatine en association au 5-FU/FA 85 mg/m² Toutes les 2 semaines	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades			Tous grades		
Septicémie (<i>dont septicémie neutropénique</i>)	1,5			1,7		

Affections du système immunitaire

Incidence des réactions allergiques par patient (%), par grade

Oxaliplatine et 5-FU/FA 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Gr 3	Gr 4	Tous grades	Gr 3	Gr 4
Réactions allergiques / Allergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Affections du système nerveux :

La toxicité limitant la dose d'oxaliplatine est neurologique. Elle met en jeu une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités avec ou sans crampes, souvent déclenchée par le froid. Ces symptômes surviennent chez jusqu'à 95 % des patients traités. La durée de ces symptômes, qui régressent en général entre les cycles de traitement, augmente avec le nombre de cycles de traitement.

L'apparition d'une douleur et/ou d'une anomalie fonctionnelle sont des indications, en fonction de la durée des symptômes, en faveur d'un ajustement de la dose, ou même d'un arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Cette anomalie fonctionnelle inclut des difficultés à exécuter les mouvements délicats et il s'agit d'une conséquence potentielle du dysfonctionnement sensoriel. Le risque d'apparition de symptômes persistants pour une dose cumulée de 850 mg/m² (10 cycles) est d'environ 10 % et pour une dose cumulée de 1020 mg/m² (12 cycles), il est environ 20 %.

Dans la majorité des cas, les signes et symptômes neurologiques s'améliorent ou disparaissent totalement à l'arrêt du traitement. Dans le cas du traitement adjuvant du cancer du côlon, 6 mois après l'arrêt du traitement, 87 % des patients avaient des symptômes légers ou n'avaient aucun symptôme. Après 3 ans de suivi, environ 3 % des patients présentaient soit une paresthésie localisée persistante d'intensité modérée (2,3 %) soit une paresthésie qui pouvait interférer avec les activités fonctionnelles (0,5 %).

Des symptômes neurosensoriels aigus (voir rubrique 5.3) ont été rapportés. Ils commencent à se manifester dans les heures suivant l'administration et surviennent souvent après exposition au froid. Il s'agit en général d'une paresthésie, d'une dysesthésie et d'une hypoesthésie transitoires. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée survient chez 1 % à 2 % des patients, et il est caractérisé par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée/d'une sensation de suffocation, sans preuve objective de détresse respiratoire (pas de cyanose ou d'hypoxie) ou de laryngospasme ou de bronchospasme (sans stridor ou respiration sifflante). Bien que dans certains de ces cas, les symptômes aient justifié l'administration d'antihistaminiques et de bronchodilatateurs, ces symptômes sont rapidement réversibles, même en l'absence de traitement. La prolongation de la perfusion aide à réduire l'incidence de ce syndrome (voir rubrique 4.4). Les autres symptômes qui ont été observés de temps à autre sont notamment : spasme de la mâchoire/spasmes musculaires/contractions musculaires – mouvements musculaires convulsifs/involontaires/myoclonies, coordination anormale/marche anormale/ ataxie/ troubles de l'équilibre, gorge serrée ou oppression respiratoire/ pression / gêne/douleur. Par ailleurs, des dysfonctionnements des nerfs crâniens peuvent être associés aux événements mentionnés plus haut, ou aussi survenir isolément tel que : ptose, diplopie, aphonie/ dysphonie/ enrouement, parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, sensation anormale au niveau de la langue ou dysarthrie, parfois décrit comme une aphasie, névralgie trigéminal/ douleur faciale/ douleur oculaire, perte de l'acuité visuelle, troubles du champ visuel.

D'autres symptômes neurologiques tels que : dysarthrie, perte des réflexes des tendons profonds et signe de Lhermitte ont été rapportés pendant le traitement par l'oxaliplatine. Des cas isolés de névrite optique ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine et 5-FU/FA 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous	Gr 3	Gr 4	Tous	Gr 3	Gr 4

	grades			grades		
Nausées	69,9	8	< 1	73,7	4,8	0,3
Diarrhées	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomissements	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Inflammation de la muqueuse/Stomatite	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Une prophylaxie et/ou un traitement par des médicaments antiémétiques puissant est indiqué(e).

Une déshydratation, un iléus paralytique, une obstruction intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale peuvent être provoqués par des diarrhées/vomissements sévères, en particulier lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (5 FU) (voir rubrique 4.4).

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'existe pas d'antidote connu à l'oxaliplatine. Dans les cas de surdosage, on peut s'attendre à une exacerbation des effets indésirables.

Conduite à tenir

La surveillance des paramètres hématologiques doit être initiée et un traitement symptomatique doit être administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antinéoplasiques, composés à base de platine

Code ATC : L01XA03

Mécanisme d'action

L'oxaliplatine est une substance active antinéoplasique appartenant à une nouvelle classe de composés à base de platine dans lesquels l'atome de platine est complexé à du 1,2-diaminocyclohexane (« DACH ») et à un groupe oxalate.

L'oxaliplatine est un énantiomère unique, (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [éthanedioato(2-)-kO^l, kO²] platine

L'oxaliplatine présente un large spectre de cytotoxicités *in vitro* et d'activités antitumorales *in vivo* dans une variété de systèmes de modèles tumoraux, notamment des modèles de cancer colorectal humain.

L'oxaliplatine présente également une activité *in vitro* et *in vivo* dans divers modèles résistants au cisplatine.

Une action cytotoxique synergique a été observée en association avec le 5-fluorouracile *in vitro* et *in vivo*.

Les études portant sur le mécanisme d'action de l'oxaliplatine, bien que n'ayant pas complètement élucidé celui-ci, ont montré que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des liaisons croisées inter et intra brins, perturbant ainsi la synthèse de l'ADN et provoquant des effets cytotoxiques et antitumoraux.

Efficacité et sécurité cliniques

Chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique, l'efficacité de l'oxaliplatine (85 mg/m² répété toutes les deux semaines) associé à du 5-fluorouracile/de l'acide folinique (5-FU/FA) a été rapportée lors de trois études cliniques :

- Chez les patients recevant un traitement de première ligne, l'étude comparative de phase III à 2 bras de traitement, EFC2962, a randomisé 420 patients en vue de recevoir soit du 5-FU/FA seul (LV5FU2, N=210) ou de l'oxaliplatine associé à du 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210)
- Chez les patients prétraités, l'étude comparative de phase III, à trois bras de traitement, EFC4584, a randomisé 821 patients réfractaires à une association irinotécan (CPT-11) + 5-FU/FA en vue de recevoir soit du 5-FU/FA seul (LV5FU2, N=275), soit de l'oxaliplatine en monothérapie (N=275), soit de l'oxaliplatine associé à du 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271).
- Enfin, l'étude non contrôlée de phase II, EFC2964, a recruté des patients réfractaires au 5-FU/FA seul, qui ont été traités par de l'oxaliplatine associé à du 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57)

Les deux études cliniques randomisées, EFC2962 chez les patients recevant un traitement de première ligne et EFC4584 chez les patients prétraités, ont montré un taux de réponse significativement plus élevé et une survie sans progression (PFS) /temps jusqu'à progression (TTP) prolongé(e) par comparaison au traitement par le 5-FU/FA seul. Lors de l'étude EFC 4584 réalisée chez des patients prétraités réfractaires au traitement, la différence entre l'association oxaliplatine et 5-FU/Acide folinique n'était pas significative.

Taux de réponse sous FOLFOX4 versus LV5FU2

Taux de réponse % (IC à 95 %)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
Analyse en IdT (Intention de Traiter) d'examen radiologiques indépendants			
Traitement de première ligne EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Évaluation de la réponse toutes les 8 semaines	Valeur de $p = 0,0001$		

Patients prétraités EFC4584 (réfractaires à CPT-11 + 5FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Évaluation de la réponse toutes les 6 semaines	Valeur de $p < 0,0001$		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/FA) Évaluation de la réponse toutes les 12 semaines	NA*	23 (13-36)	NA*

*NA : Non applicable

Survie sans progression (PFS) médiane / Temps jusqu'à progression (TTP) médian FOLFOX4 versus LV5FU2

PFS/TTP médian(e), Mois (IC à 95 %) Analyse en IdT d'examens radiologiques indépendants	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
Traitement de première ligne EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Test du log-rank ; valeur de $p = 0,0003$		
Patients prétraités EFC4584 (TTP) (réfractaires à CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Test du log-rank ; valeur de $p < 0,0001$		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires à 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

*NA : Non applicable

Survie globale (OS) médiane sous FOLFOX4 versus LV5FU2

Survie globale médiane, Mois (IC à 95 %)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie

Analyse en IdT			
Traitement de première ligne	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
EFC2962	Test du log-rank ; valeur de $p = 0,12$		
Patients prétraités	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
EFC4584 (réfractaires à CPT-11 + 5FU/FA)	Test du log-rank ; valeur de $p = 0,09$		
Patients prétraités	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*
EFC2964 (réfractaires au 5-FU/FA)			

*NA : Non applicable

Chez les patients prétraités (EFC4584), qui présentaient des symptômes initiaux, un pourcentage plus élevé de ceux traités par l'oxaliplatine et le 5-FU/FA a connu une amélioration significative des symptômes liés à la maladie par rapport à ceux traités par le 5-FU/FA seul (27,7 % versus 14,6 % $p = 0,0033$).

Chez les patients non traités (EFC2962), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les paramètres relatifs à la qualité de vie. En revanche, les scores de qualité de vie étaient en général meilleurs dans le bras contrôle en ce qui concerne la mesure de l'état de santé général et de la douleur et étaient moins bons dans le bras de traitement par l'oxaliplatine en ce qui concerne les nausées et les vomissements. Dans le cas du traitement adjuvant, l'étude comparative de phase III MOSAIC (EFC3313) a randomisé 2246 patients (899 au stade II/ Duke B2 et 1347 au stade III/ Duke C) après résection complète de la tumeur primaire du cancer du côlon, en vue de recevoir soit du 5-FU/FA seul (LV5FU2 N=1123, B2/C = 448/675) soit de l'oxaliplatine en association avec du 5-FU/FA (FOLFOX 4, N =1123, B2/C = 451/672)

EFC 3313 survie sans maladie à 3 ans (analyse en IdT)* pour la population globale.

Bras de traitement	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survie sans maladie à 3 ans (IC à 95 %)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,76 (0,64-0,89)	
Test du log-rank stratifié	$p = 0,0008$	

* suivi médian de 44,2 mois (tous les patients ont été suivis pendant au moins 3 ans)

L'étude a démontré un avantage global significatif au niveau de la survie sans maladie à 3 ans pour l'association oxaliplatine et 5 FU/FA (FOLFOX4) par rapport au 5 FU/FA seul (LV5FU2).

EFC 3313 survie sans maladie à 3 ans (analyse en IdT)* en fonction du stade de la maladie

Moyenne	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Dévi- tion stand- ard (SD)	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m²								
Moyenne	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
Dévi- tion stand- ard (SD)	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Les valeurs moyennes de l'ASC₀₋₄₈ et de la C_{max} ont été déterminées lors du 3^{ème} cycle (85 mg/m²) ou du 5^{ème} cycle (130 mg/m²).

Les valeurs moyennes de l'ASC, la V_{ss} et de la CL ont été déterminées lors du 1^{er} cycle.

Les valeurs de C_{max}, ASC, ASC₀₋₄₈, V_{ss} et de CL ont été déterminées par analyse non compartimentale. t_{1/2} α, t_{1/2} β et t_{1/2} γ ont été déterminés par analyse compartimentale (cycles 1 à 3 combinés).

À la fin d'une perfusion de 2 heures, 15 % du platine administré est présent dans la circulation systémique, le reste, soit 85 %, est rapidement distribué vers les tissus ou éliminé dans l'urine. La liaison irréversible aux érythrocytes et au plasma entraîne des demi-vies dans ces matrices qui sont proches du renouvellement naturel des érythrocytes et de l'albumine sérique. Les demi-vies d'élimination terminale moyennes dans le sang et les cellules sanguines ont également été évaluées dans ces deux études (85 mg/m² toutes les deux semaines ou 130 mg/m² toutes les trois semaines) et étaient respectivement de 771 heures et de 589 à 1 296 heures. Il n'a pas été observé d'accumulation dans l'ultrafiltrat plasmatique après administration de 85 mg/m² toutes les deux semaines ou de 130 mg/m² toutes les trois semaines et l'état d'équilibre a été atteint dès le premier cycle de traitement dans cette matrice. La variabilité inter et intra patient est en général basse.

Biotransformation

On estime que la biotransformation *in vitro* résulte de la dégradation non enzymatique et rien ne suggère que le métabolisme du cycle diaminocyclohexane (DACH) fasse intervenir le cytochrome P450.

L'oxaliplatine subit une biotransformation complète chez les patients et aucun médicament n'a pu être détecté dans l'ultrafiltrat plasmatique à la fin d'une perfusion de 2 heures. Plusieurs produits de biotransformation cytotoxiques dont les espèces du platine monochloro-, dichloro- et dihydro-DACH ont été identifiées ultérieurement dans la circulation systémique, ainsi qu'un certain nombre de conjugués inactifs.

Élimination

Le platine est principalement excrété dans l'urine, et la clairance survient principalement dans les 48 heures suivant l'administration.

Au 5^{ème} jour, environ 54 % de la dose totale a été récupérée dans l'urine et moins de 3 % de la dose a été récupérée dans les fèces.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la disposition de l'oxaliplatine a été étudié chez des patients présentant des degrés variés de fonction rénale. L'oxaliplatine a été administrée à une dose de 85 mg/m² dans le groupe témoin présentant une fonction rénale normale (CLcr > 80 ml/min, n = 12), et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CLcr = 50 à 80 ml/min, n = 13) et modérée (CLcr = 30 à 49 ml/min, n = 11), et à une dose de 65 mg/m² chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (CLcr < 30 ml/min, n = 5). L'exposition médiane était de 9, 4, 6, et 3 cycles, respectivement, et les données pharmacocinétiques au 1^{er} cycle ont été obtenues chez 11, 13, 10, et 4 patients respectivement.

Une augmentation de l'ASC et de l'ASC/dose du platine dans le plasma ultrafiltré a été observée, ainsi qu'une diminution de CL et de Vss totaux et rénaux avec l'augmentation de l'insuffisance rénale, surtout dans le (petit) groupe de patients souffrant d'insuffisance rénale grave : l'estimation ponctuelle (IC à 90 %) des rapports des moyennes estimées du statut rénal par rapport à la fonction rénale normale, pour l'ASC/dose, était de 1,36 (1,08 ; 1,71), 2,34 (1,82 ; 3,01) et 4,81 (3,49 ; 6,64) chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et grave respectivement.

L'élimination de l'oxaliplatine est en corrélation significative avec la clairance de la créatinine. La CL totale du platine dans le plasma ultrafiltré était respectivement de 0,74 (0,59 ; 0,92), 0,43 (0,33 ; 0,55) et 0,21 (0,15 ; 0,29), et le Vss respectivement de 0,52 (0,41 ; 0,65), 0,73 (0,59 ; 0,91) et 0,27 (0,20 ; 0,36) chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement. La clairance totale du platine dans le plasma ultrafiltré était donc réduite de 26 %, 57 % et 79 % respectivement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, comparés aux patients à fonction rénale normale.

La clairance rénale du platine dans le plasma ultrafiltré était réduite de 30 %, 65 % et 84 % respectivement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, comparés aux patients à fonction rénale normale.

La demi-vie bêta du platine dans le plasma ultrafiltré a augmenté avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale, principalement dans le groupe d'insuffisance rénale grave. Malgré le nombre réduit de patients atteints de dysfonctionnement rénal grave, ces données sont préoccupantes pour ces patients et doivent être prises en compte lors de la prescription de l'oxaliplatine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4)

5.3 Données de sécurité préclinique

La moelle osseuse, le système gastro-intestinal, les reins, les testicules, le système nerveux et le cœur figuraient parmi les organes cibles identifiés lors des études précliniques chez diverses espèces (souris, rats, chiens et/ou singes) portant sur l'administration de doses uniques et de doses multiples. Les toxicités sur les organes cibles observées chez les animaux correspondent à celles produites par d'autres médicaments à base de platine et par des médicaments cytotoxiques endommageant l'ADN utilisés dans le traitement des cancers humains, à l'exception des effets produits sur le cœur. Les effets sur le cœur ont été observés uniquement chez le chien et il s'agissait notamment de perturbations électrophysiologiques avec fibrillation ventriculaire mortelle. On estime que la cardiotoxicité est spécifique au chien, non seulement parce qu'elle a été observée uniquement dans cette espèce mais aussi parce que des doses similaires à celles produisant une cardiotoxicité mortelle chez le chien

(150 mg/m²) étaient bien tolérées par l'être humain. Les études précliniques utilisant des neurones sensoriels de rat suggèrent que les symptômes neurosensoriels aigus liés à l'oxaliplatine pourraient faire intervenir une interaction avec des canaux Na⁺ « voltage dépendants ».

L'oxaliplatine était mutagène et clastogène dans les systèmes de mammifères testés et a produit une toxicité embryo-fœtale chez le rat. L'oxaliplatine est considéré comme un carcinogène probable, bien qu'il n'ait pas été mené d'études carcinogéniques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le médicament dilué ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même poche de perfusion ou dans la même ligne de perfusion. Conformément aux indications d'utilisation figurant dans la rubrique 6.6, l'oxaliplatine peut être administré en même temps que l'acide folinique via une tubulure en Y.

- NE PAS mélanger avec des solutions ou médicaments alcalins, en particulier, le 5-fluorouracile, des préparations d'acide folinique contenant du trométamol comme excipient et des sels de trométamol d'autres médicaments. Les solutions ou médicaments alcalins ont un effet négatif sur la stabilité de l'oxaliplatine (voir rubrique 6.6).

- NE PAS diluer l'oxaliplatine avec une solution saline ou avec d'autres solutions contenant des ions chlorure (notamment du chlorure de calcium, de potassium ou de sodium).

- NE PAS mélanger avec d'autres médicaments dans la même poche de perfusion ou dans la même ligne de perfusion (voir rubrique 6.6 pour des indications concernant l'administration simultanée avec l'acide folinique).

- NE PAS utiliser d'équipement d'injection contenant de l'aluminium

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après dilution dans du glucose à 5 %, la stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre +2°C et +8°C et pendant 24 heures à +25°C.

Du point de vue microbiologique, cette préparation pour perfusion doit être utilisée immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant emploi relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si une dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du produit dilué, voir rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour 10 ml,

la solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre tubulaire transparent de type 1 (siliconé) de 15 ml avec un bouchon de 20 mm en caoutchouc V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF et une capsule amovible en aluminium de couleur lavande de 20 mm

Pour 20 ml,

la solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre tubulaire transparent de type 1 (siliconé) de 20 ml avec un bouchon de 20 mm en caoutchouc V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF et une capsule amovible en aluminium de couleur lavande de 20 mm

Pour 40 ml,

la solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre tubulaire transparent de type 1 (siliconé) de 50 ml avec un bouchon de 20 mm en caoutchouc V9048 FM259/0 OMNIFLEX PLUS 2500/RF et une capsule amovible en aluminium de couleur lavande de 20 mm

Présentation : 1 flacon par boîte

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme les autres composés potentiellement toxiques, les solutions d'oxaliplatine doivent être manipulées et préparées avec précaution.

Instructions pour la manipulation

La manipulation de ce produit cytotoxique par le personnel de santé nécessite de prendre toutes les précautions nécessaires en vue de garantir la protection du manipulateur et de son environnement.

La préparation des solutions injectables de produits cytotoxiques doit être effectuée par du personnel spécialisé et formé à l'utilisation sécurisée de ces médicaments, dans des conditions qui garantissent l'intégrité du produit, la protection de l'environnement et en particulier la protection du personnel manipulant ces médicaments, conformément aux réglementations en vigueur dans l'hôpital. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage, dans lequel il est interdit de fumer, de manger ou de boire.

Le personnel manipulant ces produits doit utiliser du matériel de protection : notamment, blouses à manches longues, masques de protection, calottes, lunettes enveloppantes, gants stériles à usage unique, champs de protection pour le plan de travail, conteneurs et sacs pour recueillir les déchets.

Les excréments et vomissements doivent être manipulés avec précaution.

Les femmes enceintes doivent être averties de la nécessité d'éviter de manipuler les produits cytotoxiques.

Tout conteneur cassé doit être traité avec les mêmes précautions et doit être considéré comme déchet contaminé. Les déchets contaminés doivent être incinérés dans des conteneurs rigides étiquetés de manière appropriée. Voir ci-dessous le chapitre intitulé « Élimination ».

En cas de contact de l'oxaliplatine solution à diluer pour perfusion avec la peau, laver immédiatement et abondamment la zone affectée avec de l'eau.

En cas de contact de l'oxaliplatine solution à diluer pour perfusion avec les muqueuses, laver immédiatement et abondamment les zones affectées avec de l'eau.

- Précautions spéciales pour l'administration

- NE PAS utiliser d'équipement d'injection contenant de l'aluminium.
- NE PAS administrer non dilué.
- Utiliser exclusivement une solution de glucose à 5% comme diluant. NE PAS diluer pour la perfusion avec des solutions de chlorure de sodium ou avec des solutions contenant du chlorure.
- NE PAS mélanger avec d'autres médicaments dans la même poche à perfusion et NE PAS administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne de perfusion
- NE PAS mélanger avec des solutions ou des médicaments alcalins, en particulier des préparations de 5-fluorouracile, d'acide folinique contenant du trométamol comme excipient et des sels de trométamol d'autres médicaments. Les solutions ou médicaments alcalins ont un effet négatif sur la stabilité de l'oxaliplatine

Instructions pour l'utilisation avec l'acide folinique (sous forme de folinate de calcium ou de folinate disodique)

La perfusion IV d'Oxaliplatine 85 mg/m² dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % est administrée en même temps que la perfusion intraveineuse d'acide folinique dans une solution de glucose à 5 %, pendant 2 à 6 heures, à l'aide d'une tubulure en Y placée immédiatement avant le point de perfusion.

Ces deux médicaments ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion. L'acide folinique (FA) ne doit pas contenir de trométamol comme excipient et doit exclusivement être dilué à l'aide d'une solution isotonique de glucose à 5 %, jamais dans des solutions alcalines ou dans du chlorure de sodium ou dans des solutions contenant du chlorure.

Instructions pour l'utilisation avec le 5 fluorouracile

L'oxaliplatine doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines – c.-à-d. le 5-fluorouracile.

Après avoir administré l'oxaliplatine, rincer la ligne de perfusion et administrer ensuite le 5-fluorouracile (5 FU).

Pour des informations supplémentaires sur les médicaments administrés en association avec l'oxaliplatine, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit correspondants fournis par les fabricants.

Dilution pour la perfusion intraveineuse

Aspirer la quantité requise de solution à diluer du ou des flacon(s) et diluer ensuite avec 250 ml à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % pour donner une concentration en oxaliplatine comprise entre 0,2 mg/ml et 2 mg/ml ; plage de concentration pour laquelle la stabilité physico-chimique de l'oxaliplatine a été démontrée.

Administrer par perfusion intraveineuse.

Après dilution dans du glucose à 5 %, la stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre +2°C et +8°C et pendant 24 heures à + 25°C. Du point de vue microbiologique, cette préparation pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant emploi relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si une dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Solution à diluer pour perfusion

Procéder à une inspection visuelle de la préparation avant utilisation. Seules des solutions transparentes et sans particules doivent être utilisées.

Ce médicament est destiné exclusivement à un usage unique. Toute solution pour perfusion non utilisée doit être éliminée (voir le chapitre intitulé « Élimination » ci-dessous).

NE JAMAIS utiliser du chlorure de sodium ou des solutions contenant du chlorure pour la dilution.

La compatibilité d'Oxaliplatine solution à diluer pour perfusion a été testée avec des nécessaires à perfusion représentatifs, à base de PVC.

Perfusion

L'administration de l'oxaliplatine ne nécessite pas de préhydratation.

L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % pour donner une concentration supérieure à 0,2 mg/ml doit être perfusé soit dans une veine périphérique soit par une ligne intraveineuse centrale pendant 2 à 6 heures. Lorsque l'oxaliplatine est administré avec du 5-fluoro-uracile, la perfusion d'oxaliplatine doit précéder l'administration de 5-fluoro-uracile.

Élimination

Les restes de médicament ainsi que tous les matériels ayant été utilisés pour la dilution et l'administration doivent être détruits conformément aux procédures standards de l'hôpital applicables aux produits cytotoxiques et en tenant dûment compte des dispositions législatives en vigueur concernant l'élimination des déchets dangereux.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

10 ml : BE373992
20 ml : BE374001
40 ml : BE418555

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

Date de première autorisation : 26/07/2010
Date de dernier renouvellement : 30/10/2015

10. DATE DE MISE À JOUR/APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2025
Date d'approbation du texte : 05/2025