

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxaliplatin Eugia 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.

1 flacon contenant 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg d'oxaliplatine.

1 flacon contenant 20 ml de solution à diluer pour perfusion contient 100 mg d'oxaliplatine.

1 flacon contenant 40 ml de solution à diluer pour perfusion contient 200 mg d'oxaliplatine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide et incolore sans particules visibles et avec un pH compris entre 4,0 et 7,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracil (5-FU) et l'acide folinique (FA) est indiqué pour :

- le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (Dukes C) après une résection complète de la tumeur primaire.
- le traitement du cancer colorectal métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE

La dose d'oxaliplatine recommandée dans le traitement adjuvant est de 85 mg/m² par voie intraveineuse répétée toutes les 2 semaines pendant 12 cycles (6 mois).

La dose d'oxaliplatine recommandée dans le traitement du cancer colorectal métastatique est de 85 mg/m² par voie intraveineuse répétée toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

La dose sera ajustée selon sa tolérance (voir rubrique 4.4).

L'oxaliplatine sera toujours administré avant les fluoropyrimidines - c'est-à-dire avant le 5-fluorouracil.

L'oxaliplatine sera administré en perfusion intraveineuse de 2 à 6 heures dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% de manière à obtenir une concentration comprise entre 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml ; 0,70 mg/ml représente la concentration la plus élevée en pratique clinique pour une dose d'oxaliplatine de 85 mg/m².

L'oxaliplatine a été principalement utilisée en association à des régimes basés sur une perfusion continue de 5-fluorouracil. Dans le schéma thérapeutique répété toutes les 2 semaines, des régimes de 5-fluorouracil combinant bolus et perfusion continue ont été utilisés.

Populations à risque :

Insuffisants rénaux :

L'oxaliplatine ne doit pas être administrée chez des patients avec une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2). Chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée, la dose recommandée d'oxaliplatine est de 85 mg/m² (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants hépatiques :

Dans une étude de phase I incluant des patients avec divers degrés d'insuffisance hépatique, la fréquence et la sévérité des affections hépatobiliaires sont apparues reliées à la progression de la maladie et aux valeurs de base de la fonction hépatique altérée. Aucun ajustement spécifique de la dose chez les patients avec de telles anomalies n'a été effectué au cours du développement clinique.

Sujets âgés :

Aucune augmentation de la toxicité aiguë n'a été observée lorsque l'oxaliplatine était administrée seule ou en association au 5-fluorouracil chez des patients de plus de 65 ans. Aucun ajustement spécifique de la dose n'est donc requis chez les patients âgés.

Patients pédiatriques :

Il n'existe aucune indication d'emploi de l'oxaliplatine chez l'enfant. L'efficacité de cet agent en monothérapie n'a pas été établie chez les enfants porteurs de tumeurs solides (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

L'oxaliplatine s'administre en perfusion intraveineuse.

L'administration de l'oxaliplatine ne nécessite pas d'hyperhydratation.

L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5%, de manière à obtenir une concentration minimale de 0,2 mg/ml, sera perfusé soit par voie veineuse centrale, soit par voie veineuse périphérique, sur une durée de 2 à 6 heures. La perfusion d'oxaliplatine se fera toujours avant celle du 5-fluorouracil.

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

Instructions d'utilisation

L'oxaliplatine sera dilué avant son utilisation. Seule la solution de glucose à 5% sera utilisée pour diluer le produit concentré (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

L'oxaliplatine est contre-indiquée chez des patients :

- présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'oxaliplatine,
- qui allaitent,
- présentant une dépression médullaire avant l'initiation de la première cure, démontrée par un taux de neutrophiles $< 2 \times 10^9/L$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/L$,
- présentant une neuropathie périphérique sensitive avec une atteinte fonctionnelle avant la première cure,
- présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de l'oxaliplatine doit être réservée aux unités spécialisées d'oncologie et son administration doit se faire sous le contrôle d'un oncologue expérimenté.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière et la dose doit être ajustée 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 manifestations allergiques à d'autres dérivés du platine. En cas d'apparition de manifestations anaphylactiques, la perfusion doit être immédiatement interrompue, et un traitement symptomatique approprié doit être entrepris. La re-administration d'oxaliplatine chez ces patients est contre-indiquée. Des réactions croisées, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les produits contenant du platine.

En cas d'extravasation de l'oxaliplatine, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique local usuel doit être entrepris.

Symptômes neurologiques

L'oxaliplatine ne doit être utilisée que dans les services d'oncologie spécialisés et doit être administrée sous la supervision d'un oncologue expérimenté. La toxicité neurologique de l'oxaliplatine doit faire l'objet d'une surveillance particulière, notamment en cas d'association avec d'autres médicaments présentant une toxicité neurologique particulière. Un examen neurologique devra être pratiqué avant chaque administration, puis périodiquement par la suite.

Chez les patients qui développent une dysesthésie pharyngo-laryngée aiguë (voir rubrique 4.8) durant ou dans les heures suivant une perfusion de deux heures, l'administration ultérieure d'oxaliplatine s'effectuera sur une durée de six heures.

Neuropathie périphérique

En cas de survenue de symptômes neurologiques (paresthésie, dysesthésie), l'adaptation recommandée de la dose d'oxaliplatine se fera en fonction de la durée et de la sévérité de ces symptômes :

- Si les symptômes durent plus de 7 jours et s'ils sont gênants, la dose suivante d'oxaliplatine doit être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement métastatique) ou 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- Si une paresthésie sans gêne fonctionnelle persiste jusqu'au prochain cycle, la dose suivante d'oxaliplatine doit être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement métastatique) ou 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- Si une paresthésie avec une gêne fonctionnelle persiste jusqu'au prochain cycle, le traitement par l'oxaliplatine doit être arrêté.
- Si ces symptômes s'améliorent après à l'arrêt du traitement par l'oxaliplatine, sa reprise peut être considérée.

Les patients doivent être informés de la possibilité de symptômes de neuropathie périphérique sensitive persistant après l'arrêt du traitement. Des paresthésies modérées localisées ou des paresthésies pouvant interférer avec des activités fonctionnelles peuvent persister jusqu'à 3 ans après l'arrêt de l'administration en cas de traitement adjuvant.

Syndrome de Leuco encéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR)

Des cas de syndrome de leuco encéphalopathie postérieure réversible (ou Syndrome d'Encephalopathy Postérieure Réversible (SEPR)) ont été rapportés chez des patients traités par l'oxaliplatine en chimiothérapie combinée. SLPR est rare, réversible, se caractérise par une évolution neurologique rapide, qui peut inclure des crises d'épilepsie, de l'hypertension, des céphalées, des confusions, une cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques (voir rubrique 4.8). L'imagerie cérébrale, préférablement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) confirme le diagnostic du SLPR.

Nausée, vomissement, diarrhée, déshydratation et atteintes hématologiques

La toxicité digestive de l'oxaliplatine, qui se manifeste par des nausées et vomissements, justifie un traitement antiémétique prophylactique et/ou curatif (voir rubrique 4.8).

Une déshydratation, un iléus paralytique, une obstruction intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale peuvent être causées par une diarrhée/des vomissements sévères, en particulier lors de l'association de l'oxaliplatine au 5-fluorouracil.

Des cas d'ischémie intestinale, potentiellement mortels, ont été signalés avec le traitement par oxaliplatine. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté et des mesures appropriées doivent être prises. (Voir la section 4.8).

En cas de toxicité hématologique (neutrophiles $<1,5 \times 10^9/L$ ou plaquettes $<50 \times 10^9/L$), l'administration de la cure suivante de traitement sera postposée jusqu'à ce que les paramètres hématologiques reviennent à des valeurs acceptables. Un hémogramme complet avec une formule leucocytaire différenciée doit être pratiqué avant l'initiation d'un traitement par l'oxaliplatine, ainsi qu'avant chaque nouvelle cure. Les effets myelosuppresseurs peuvent s'additionner à ceux d'une chimiothérapie concomitante. Les patients présentant une myelosuppression sévère et persistante présentent un risque élevé de complications infectieuses. La septicémie, la septicémie neutropénique et le choc septique ont été signalés chez des patients traités par oxaliplatine, ayant entraîné dans certains cas une issue fatale (voir rubrique 4.8). Si l'un de ces événements se produit, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté.

Les patients doivent être correctement informés du risque de diarrhée/de vomissements, de mucosite/stomatite et de neutropénie, après l'administration d'oxaliplatine et de 5-fluorouracil, afin qu'ils puissent contacter en urgence leur médecin traitant pour recevoir des soins appropriés.

En cas de survenue d'une mucosite/stomatite avec ou sans neutropénie, le cycle suivant doit être reporté jusqu'au rétablissement de la mucosite/stomatite au grade 1 ou moins et/ou jusqu'à un taux de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$.

Lorsque l'oxaliplatine est associée au 5-fluorouracil (avec ou sans acide folinique), la toxicité propre du 5-fluorouracil déterminera les adaptations de doses habituellement recommandées pour ce produit.

En cas d'une survenue d'une diarrhée de grade 4, d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (neutrophiles $<1,0 \times 10^9/L$), neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique avec une numération absolue des neutrophiles $<1,0 \times 10^9/l$, une température unique $>38,3$ °C ou une température durable >38 °C pendant plus d'une heure), ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (plaquettes $<50 \times 10^9/L$), la dose d'oxaliplatine doit être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement métastatique) ou 75 mg/m² (traitement adjuvant), en plus d'une quelconque réduction nécessaire de la dose de 5-fluorouracil.

Troubles pulmonaires

En cas de survenue de symptômes respiratoires inexpliqués tels qu'une toux non-productive, une dyspnée, des crépitations ou des infiltrats pulmonaires radiologiques, l'oxaliplatine doit être arrêté jusqu'à ce que des investigations pulmonaires complémentaires aient exclu une pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.8)

Affections hématologiques

Le syndrome hémolytique-urémique (SHU) est un effet secondaire (de fréquence indéterminée) qui peut mettre en jeu le pronostic vital. L'oxaliplatine doit être arrêté aux premiers signes d'anémie hémolytique microangiopathie, tels qu'un taux d'hémoglobine chutant rapidement avec une thrombopénie concomitante, une élévation de la bilirubine sérique, de la créatinine sérique, de l'azote uréique sanguin, ou de la LDH (lactate déshydrogénase). L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible lors de l'arrêt du traitement et une dialyse peut être nécessaire. Une coagulation intravasculaire disséminée (CID), potentiellement mortelle, a été signalée en association au traitement par oxaliplatine. En cas de CID, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré. (Voir la section 4.8).

Prolongation QT

Une prolongation QT peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris une Torsade de Pointes, pouvant entraîner la mort (voir la section 4.8). L'intervalle QT doit être surveillé de près sur une base régulière avant et après l'administration d'oxaliplatine. La prudence est de mise chez les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à une prolongation de l'intervalle QT, chez ceux qui prennent des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et chez ceux qui présentent des déséquilibres électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. En cas de prolongation QT, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté. (Voir les sections 4.5 et 4.8).

Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse potentiellement mortelle a été signalée chez des patients traités par oxaliplatine. En cas de douleur musculaire et de gonflement, accompagnés de faiblesse, de fièvre ou d'urine foncée, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté. Si une rhabdomyolyse est confirmée, des mesures appropriées doivent être prises. La prudence est de mise si des médicaments associés à la rhabdomyolyse sont administrés conjointement avec l'oxaliplatine (voir les sections 4.5 et 4.8).

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

Le traitement par oxaliplatine peut causer un ulcère gastro-intestinal et des complications potentielles, telles qu'une hémorragie et une perforation gastro-intestinales, potentiellement mortelles. En cas d'ulcère gastro-intestinal, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté et des mesures appropriées doivent être prises (voir la section 4.8.).

Troubles hépatiques

En cas de résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, de splénomégalie ou en cas d'hypertension portale non clairement attribuables à de métastases hépatiques, il y a lieu d'envisager des cas très rares d'atteintes vasculaires hépatiques dues au médicament.

Effets immunosuppresseurs/susceptibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques peut entraîner des infections graves ou mortelles. La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant de l'oxaliplatine. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés. Cependant, la réponse à ces vaccins peut être altérée.

Grossesse

Pour l'utilisation chez la femme enceinte, voir rubrique 4.6.

Fertilité

Des effets génotoxiques ont été observés dans les études précliniques avec l'oxaliplatine. Par conséquent, il est recommandé aux patients masculins traités par l'oxaliplatine de ne pas procréer durant et jusqu'à 6 mois après le traitement, et de s'informer sur la conservation du sperme avant le début du traitement, car l'oxaliplatine peut présenter un effet d'anti-fertilité potentiellement irréversible.

Les femmes ne peuvent pas être enceinte durant le traitement par oxaliplatine ; elles doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (voir rubrique 4.6).

Une hémorragie péritonéale peut survenir quand l'oxaliplatine est administrée par voie intrapéritonéale (voie d'administration non indiquée).

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

Chez des patients ayant reçu une dose unique d'oxaliplatine de 85 mg/m², immédiatement avant l'administration du 5-fluorouracil, aucune modification du niveau d'exposition au 5-fluorouracil n'a été observée.

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

La prudence est de mise quand le traitement par oxaliplatine est coadministré avec d'autres médicaments connus pour causer une prolongation de l'intervalle QT. En cas de combinaison avec de tels médicaments, l'intervalle QT doit être surveillé de près (voir la section 4.4). La prudence est de mise quand le traitement par oxaliplatine est coadministré avec d'autres médicaments connus pour être liés à la rhabdomyolyse. (Voir la section 4.4).

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune information sur la sécurité d'emploi de l'oxaliplatine n'est à ce jour disponible chez la femme enceinte. Dans des études sur animaux, une toxicité reproductive a été observée. Des lors, l'oxaliplatine n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant aucun moyen de contraception.

L'utilisation de l'oxaliplatine ne devrait être envisagée qu'après une appréciation adéquate chez la patiente, du risque encouru par le fœtus, et avec son consentement.

Des mesures de contraception adéquates doivent être prises durant le traitement et après son arrêt pendant 4 mois chez la femme.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié. L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement par l'oxaliplatine.

Fertilité

L'oxaliplatine pourrait avoir un effet d'anti-fertilité (voir rubrique 4.4).

Etant donné les effets génotoxiques potentiels de l'oxaliplatine, des mesures contraceptives appropriées doivent être prises pendant le traitement et après l'arrêt du traitement, pendant 4 mois pour les femmes et 6 mois pour les hommes.

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. Néanmoins, il est possible que le traitement par l'oxaliplatine, engendrant un risque accru d'étourdissements, de nausées, de vomissements ainsi que d'autres symptômes neurologiques ayant un effet sur la démarche et l'équilibre, influence légèrement ou modérément l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des altérations visuelles, notamment une perte transitoire de la vision (réversible après l'arrêt du traitement) peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines. C'est pourquoi il convient d'avertir les patients de l'influence potentielle de ces événements sur l'aptitude à conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents de l'oxaliplatine en combinaison avec le 5-fluorouracil/l'acide folinique (5-FU/FA) étaient d'ordre gastro-intestinal (diarrhée, nausées, vomissements et mucosite), hématologique (neutropénie, thrombopénie) et neurologique (neuropathie périphérique sensitive aiguë et dose-cumulative). En général, ces effets indésirables étaient plus fréquents et sévères avec l'association oxaliplatine et 5-FU/FA qu'avec l'association 5-FU/FA seule.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les fréquences rapportées dans le tableau ci-dessous sont dérivées d'études cliniques en cas de traitements métastatiques et adjuvants (ayant inclus respectivement 416 et 1108 patients dans les groupes traités par l'oxaliplatine + 5-FU/FA) et de l'expérience après la mise sur le marché.

Les fréquences reprises dans ce tableau sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Plus de détails sont donnés après le tableau.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations*	Infections	Rhinite, Infection des voies respiratoires supérieures, Septicémie neutropénique+	Septicémie+	

Affections hématologiques et du système lymphatique*	Anémie, Neutropénie, Thrombopénie, Leucopénie, Lymphopénie	Neutropénie fébrile		Thrombopénie immuno-allergique, Anémie hémolytique***
Affections du système immunitaire*	Allergie/réactions allergiques++			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, Hyperglycémies, Hypokaliémie, Hypernatrémie	Déshydratation Hypocalcémie	Acidose métabolique	
Affections psychiatriques		Dépression, Insomnies	Nervosité	
Affections du système nerveux*	Neuropathie périphérique sensitive, Troubles sensitifs, Dysgueusie, Céphalées	Étourdissements, Névrite motrice, Ménningisme		Dysarthrie, Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure réversible (SLPR ou SEPR) (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires		Conjonctivite, Troubles visuels		Diminution transitoire de l'acuité visuelle, Troubles du champ visuel, Névrite optique, Perte transitoire de la vision, réversible après l'arrêt du traitement
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Ototoxicité	Surdité
Affections vasculaires		Hémorrhagie, Bouffées de chaleur, Thrombophlébite profonde, Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Toux, Epistaxis	Hoquet, Embolie pulmonaire		Pneumopathie interstitielle, parfois fatale, Fibrose pulmonaire**
Affections gastrointestinales*	Nausées, Diarrhée, Vomissements, Stomatite/mucosite, Douleurs abdominales, Constipation	Dyspepsie, Reflux gastro�esophagien, Hémorrhagie gastrointestinale, Hémorrhagie rectale	Iléus, Obstruction intestinale	Colite incluant une diarrhée caus�e par <i>Clostridium difficile</i> , Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections de la peau, Alopécie	Exfoliation cutanée (p.ex. syndrome main pied) Eruption �ryth�mateuse, Eruption, Hyperhidrose, Anomalies des ongles		
Affections musculosquelettiques et systémiques	Maux de dos	Arthralgie, Douleur osseuse		

Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie, Dysurie, Fréquence anormale des mictions		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, Fièvre ⁺⁺⁺ , Asthénie, Douleur, Réactions au site d'injection ⁺⁺⁺⁺			
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques, Augmentation de la phosphatase alcaline, Augmentation de la bilirubine, Augmentation de la lactate déshydrogénase, Prise de poids (traitement adjuvant)	Augmentation de la créatinine, Perte de poids (traitement métastatique)		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute		

* voir la rubrique détaillée ci-dessous

** 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)

+ y compris des issues fatales

++ Allergies/réactions allergiques très fréquentes, survenant principalement pendant la perfusion, parfois fatales. Réactions allergiques fréquentes incluant les éruptions cutanées en particulier urticaire, conjonctivite et rhinite. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes fréquentes, incluant bronchospasme, angioœdème, hypotension, sensation de douleur thoracique et choc anaphylactique
L'hypersensibilité retardée a également été rapportée avec l'oxaliplatine et survient des heures voire des jours après la perfusion.

+++ Fièvre très fréquente, frissons (tremblements), soit d'origine infectieuse (avec ou sans neutropénie fébrile), soit éventuellement d'origine immunologique

++++ Des réactions au point d'injection ont été rapportées, incluant douleur localisée, rougeurs, gonflements et thrombose. Une extravasation peut également causer une douleur et une inflammation localisées qui peuvent s'avérer graves et mener à des complications, incluant une nécrose, en particulier lorsque l'oxaliplatine est perfusée par voie veineuse périphérique (voir rubrique 4.4).

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections hématologiques et du système lymphatique

Incidence par patient (%), par grade

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

Rare (>1/10000, <1/1000)

Coagulation intravasculaire disséminée (CID), potentiellement mortelle (voir la section 4.4).

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Syndrome hémolytique et urémique

Pancytopenie auto-immune

Pancytopenie
Leucémie secondaire

Infections et infestations

Oxaliplatine et 5-FU/FA 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Incidence par patient (%)	
	Traitement métastatique	Traitement adjuvant
	Tous grades	
Septicémie (y compris septicémie et septicémie neutropénique)	1,5	1,7

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :
Choc septique, y compris des issues fatales.

Affections du système immunitaire

Oxaliplatine et 5-FU/FA 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Incidence des réactions allergiques par patient (%), par grade					
	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réactions allergiques/Allergie	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Affections du système nerveux

La toxicité limitante de l'oxaliplatine est neurologique. Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique sensitive caractérisée par des dysesthésies et/ou des paresthésies des extrémités accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchées par le froid. Ces symptômes apparaissent chez jusqu'à 95% des patients traités. La durée de ces symptômes, généralement régressifs entre les cures de traitement, s'accroît avec la répétition de celles-ci.

La survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle est une indication, selon la durée des symptômes, à l'ajustement de la dose, voire à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Cette gêne fonctionnelle, qui comprend des difficultés lors de l'exécution des gestes fins, est une conséquence possible de l'atteinte sensitive. Le risque de survenue de symptômes persistants à une dose cumulative de 850 mg/m² (10 cycles) est environ de 10% et de 20% pour une dose cumulative de 1020 mg/m² (12 cycles).

Dans la plupart des cas, les signes et symptômes neurologiques s'améliorent ou disparaissent complètement lorsque le traitement est arrêté. Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon, 87% des patients n'ont plus présente de symptômes ou n'ont présente que des symptômes légers, 6 mois après l'arrêt du traitement. Après jusqu'à 3 ans de suivi, environ 3% des patients présentaient soit des paresthésies localisées persistantes, d'intensité modérée (2,3%), soit des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles (0,5%). Des manifestations neurosensitives aiguës ont été rapportées (voir rubrique 5.3). Elles se déclenchent dans les heures qui suivent l'administration et apparaissent souvent lors d'une exposition au froid. Elles se présentent habituellement sous forme de paresthésie, dysesthésie ou hypoesthésie transitoires. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée survient dans 1 à 2% des patients et se caractérise par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée/sensation de suffocation, sans aucun signe objectif de détresse respiratoire (absence de cyanose ou d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme (absence de stridor ou de respiration sifflante). Bien que des antihistaminiques et des bronchodilatateurs aient été administrés dans ces situations, la symptomatologie est rapidement réversible, même en l'absence de traitement. Une prolongation de la durée de la perfusion favorise la diminution de l'incidence de ce syndrome (voir rubrique 4.4). Occasionnellement, d'autres symptômes ont pu être observés : contracture de la mâchoire, crampes musculaires, contractions musculaires involontaires, tics musculaires, myoclonie, troubles de la coordination, démarche anormale, ataxie, troubles de l'équilibre, constriction de la gorge ou de la poitrine, oppression, gêne, douleur. De plus, des dysfonctionnements des nerfs crâniens peuvent être associés aux symptômes susmentionnés ou survenir isolément, tels que ptose des paupières, diplopie, aphonie, dysphonie, enrouement, parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, une dysesthésie linguale ou une dysarthrie, parfois décrite comme une aphasie, une névralgie du trijumeau, des douleurs faciales, douleurs oculaires, une diminution de l'acuité visuelle, des troubles du champ visuel.

D'autres symptômes neurologiques comme une dysarthrie, la perte du réflexe ostéotendineux et un signe de Lhermitte ont été rapportés au cours du traitement par l'oxaliplatine. Des cas isolés de névrite optique ont été rapportés.

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Convulsions

Affection cérébrovasculaire ischémique et hémorragique

Troubles cardiaques

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Une prolongation de l'intervalle QT peut entraîner des arythmies ventriculaires, y compris une Torsade de Pointes, pouvant entraîner la mort (voir la section 4.4).

Le syndrome coronarien aigu, y compris l'infarctus du myocarde et l'artériospasme coronaire et l'angine de poitrine chez les patients traités avec de l'oxaliplatine en association avec du 5-FU et du bevacizumab.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Laryngospasme

Pneumonie et bronchopneumonie, pouvant être d'évolution fatale

Affections gastro-intestinales

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine et 5-FU/FA 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Nausées	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Diarrhée	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomissements	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Mucosite / Stomatite	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Une prophylaxie et/ou un traitement avec des agents antiémétiques puissants est indiqué.

Une déshydratation, un iléus paralytique, une obstruction intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale peuvent être causées par une diarrhée/des vomissements sévères, en particulier lors de l'association de l'oxaliplatine avec du 5-fluorouracil (5-FU) (voir rubrique 4.4).

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Ischémie intestinale, potentiellement mortelle (voir la section 4.4).

Ulcère et perforation gastro-intestinales pouvant entraîner la mort. (Voir la section 4.4).

Œsophagite.

Affections hépatobiliaires

Très rare (< 1/10000) :

Syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, également connu sous le nom de maladie veino-occlusive hépatique, ou manifestations pathologiques en rapport avec ce type d'affection hépatique, incluant péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose persinusoidale. Les manifestations cliniques potentielles sont une hypertension portale et/ou une augmentation des transaminases.

Expérience post-commercialisation avec fréquence inconnue :

Hyperplasie nodulaire focale

Affections musculosquelettiques et systémiques

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Rhabdomyolyse, potentiellement mortelle (voir la section 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare (< 1/10000) :

Nécrose tubulaire aigue, néphrite interstitielle aigue et insuffisance rénale aigue.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée :

Vascularite d'hypersensibilité

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:

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

Il n'y a pas d'antidote connu à l'oxaliplatine. En cas de surdosage, une exacerbation des effets indésirables peut être attendue. Une surveillance hématologique doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, composés à base de platine,

Code ATC: L01 XA 03

Mécanisme d'action

L'oxaliplatine est un principe actif antinéoplasique, appartenant à une nouvelle classe de composés à base de platine dans lesquels l'atome de platine est complexé par un 1,2 diaminocyclohexane («DACH») et un groupe oxalate. L'oxaliplatine est un énantiomère unique, le (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-kN, kN'] [ethanedioato(2-)-kO₁, kO₂] platine.

L'oxaliplatine présente un large spectre à la fois de cytotoxicité *in vitro* et d'activité antitumorale *in vivo* dans divers systèmes de modèles tumoraux incluant des modèles de cancer colorectal humain. L'oxaliplatine s'est aussi montrée active *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles résistants au cisplatine. Une action cytotoxique synergique avec le 5-fluorouracil a été mise en évidence à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Bien que le mécanisme d'action de l'oxaliplatine ne soit pas totalement élucidé, des études montrent que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts à la fois intra- et inter-brins, entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN, ce qui aboutit à des effets cytotoxiques et antitumoraux.

Efficacité et sécurité clinique

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, l'efficacité de l'oxaliplatine (85 mg/m² répétés toutes les deux semaines) combinée avec le 5-fluorouracil/l'acide folinique (5-FU/FA) a été rapportée dans 3 études cliniques :

- En traitement de première ligne, l'étude EFC2962 de phase III comparative de deux groupes, a randomisé 420 patients à recevoir soit du 5-FU/FA seul (LV5FU2, N = 210), ou l'association de l'oxaliplatine avec du 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 210).
- Chez des patients prétraités, l'étude EFC4584 de phase III comparative de trois groupes, a randomisé 821 patients réfractaires à l'association d'irinotecan (CPT-11) et de 5-FU/FA, à recevoir soit du 5-FU/FA seul (LV5FU2, N = 275), soit de l'oxaliplatine seul (N = 275), ou l'association de l'oxaliplatine avec du 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 271).

- Finalement, l'étude EFC2964 de phase II non contrôlée a inclus des patients réfractaires au 5-FU/FA seul, et qui ont été traités avec l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 57).

Les deux études cliniques randomisées, EFC2962 en traitement de première ligne et EFC4584 chez des patients prétraités, ont démontré un taux de réponse significativement plus élevé et une prolongation de la survie sans progression (PFS)/temps jusqu'à la progression (= "Time To Progression" ou TTP), en comparaison à un traitement avec du 5-FU/FA seul. Dans l'étude EFC4584 avec des patients prétraités réfractaires, la différence de la survie médiane globale (SG) entre l'association oxaliplatine/5-FU/FA et le 5-FU/FA seul n'était pas statistiquement significative.

Taux de réponse sous FOLFOX4 comparé au LV5FU2

Taux de réponse (%) (Intervalle de Confiance de 95%) évaluation radiologique indépendante analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
Traitement de 1^{ère} ligne EFC2962	22 (16-27)	49 (42-56)	NA*
Evaluation de la réponse toutes les 8 semaines	Valeur P = 0,0001		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 + 5-FU/FA)	0,7 (0,0-2,7)	11,1 (7,6-15,5)	1,1 (0,2-3,2)
Evaluation de la réponse toutes les 6 semaines	Valeur P <0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/FA)	NA*	23 (13-36)	NA*
Evaluation de la réponse toutes les 12 semaines			

* = NA: non applicable

Survie médiane sans progression (PFS)/Temps médian jusqu'à la progression (TTP), FOLFOX4 comparé au LV5FU2

SSP/TTP médiane (mois) (Intervalle de Confiance de 95%) évaluation radiologique indépendante analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
Traitement de 1^{ère} ligne EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA*
	Valeur Log-rank P = 0,0003		
Patients prétraités EFC4584 (TTP) (réfractaires au CPT-11 + 5-FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valeur Log-rank P <0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/FA)	NA*	5,1 (3,1-5,7)	NA*

* = NA: non applicable

Survie médiane globale (SG) sous FOLFOX4 comparé au LV5FU2

SG médiane (mois) (Intervalle de Confiance de 95%) analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX 4	Oxaliplatine en monothérapie
Traitement de 1^{ère} ligne EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA*
	Valeur Log-rank P = 0,12		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 + 5-FU/FA)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valeur Log-rank P = 0,09		

Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/FA)	NA*	10,8 (9,3-12,8)	NA*
---	-----	--------------------	-----

* = NA: non applicable

Chez les patients prétraités (EFC4584), qui au départ, étaient symptomatiques, une proportion plus élevée des patients traités par oxaliplatine et 5-FU/FA a ressenti une amélioration significative des symptômes liés à la maladie, en comparaison aux patients traités avec du 5-FU/FA seul (27,7% contre 14,6%, $p = 0,0033$).

Chez les patients non-prétraités (EFC2962), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitement, pour aucun des critères de qualité de vie. Toutefois, les scores de qualité de vie étaient généralement meilleurs dans le groupe contrôle sur le plan de l'état général de santé et de la douleur, et plus mauvais dans le groupe recevant l'oxaliplatine sur le plan des nausées et vomissements.

Dans le traitement adjuvant, l'étude MOSAIC comparative de phase III (EFC3313) a randomisé 2246 patients (899 stade II/Dukes B2 et 1347 stade III/Dukes C) après une résection complétée de la tumeur primaire d'un cancer colorectal, à recevoir soit du 5-FU/FA seul (LV5FU2, N = 1123 (B2/C = 448/675)), soit l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/FA (FOLFOX4, N = 1123 (B2/C = 451/672)).

EFC3313 survie sans maladie à 3 ans (analyse en ITT)* pour l'ensemble de la population

Groupe de traitement	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survie sans maladie à 3 ans (Intervalle de Confiance de 95%)	73,3 (70,6-75,9)	78,7 (76,2-81,1)
Rapport (ou indice) de risque (Intervalle de Confiance de 95 %)	0,76 (0,64-0,89)	
Test 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 significatif global en survie sans maladie à 3 ans pour l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/FA (FOLFOX4), par rapport au 5-FU/FA seul (LV5FU2).

EFC 3313 survie à 3 ans sans maladie (analyse en ITT)* selon le stade de la maladie

Stade du patient	Stage II (Dukes B2)		Stage III (Dukes C)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survie sans maladie à 3 ans (Intervalle de Confiance de 95 %)	84,3 (80,9-87,7)	87,4 (84,3-90,5)	65,8 (62,2-69,5)	72,8 (69,4-76,2)
Rapport (ou indice) de risque (Intervalle de Confiance de 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log rank	P=0,151		P=0,002	

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

Survie globale (analyse en ITT)

Au moment de l'analyse de la survie sans maladie à 3 ans, qui était l'objectif primaire de l'étude MOSAIC, 85,1% des patients du groupe FOLFOX4 étaient toujours en vie, contre 83,8% dans le groupe LV5FU2. Cela se traduisait par une réduction globale du risque de mortalité de 10% en faveur de FOLFOX4, sans atteindre une signification statistique (Rapport (ou indice) de risque = 0,90).

Les chiffres étaient de 92,2% contre 92,4% dans le sous-groupe du stade II (Dukes B2) (Rapport (ou indice) de risque = 1,01) et de 80,4% contre 78,1% dans le sous-groupe du stade III (Dukes C) (Rapport (ou indice) de risque = 0,87), respectivement pour FOLFOX4 et LV5FU2.

Population pédiatrique

L'oxaliplatine en monothérapie a été évalué chez l'enfant lors de deux essais de Phase I (69 patients) et de deux essais de phase II (166 patients). Au total, 235 enfants (âges de 7 mois à 22 ans) porteurs de tumeurs solides ont reçu un traitement. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie n'a toutefois pas été établie dans cette population. On a mis fin au recrutement des patients dans les deux essais de Phase II en raison d'une absence de réponse tumorale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques des composants actifs individuels n'ont pas été déterminées. Celles du platine ultrafiltrable (représentant un mélange de toutes les formes non liées de platine, actives et inactives), mesurées après une perfusion de 2 heures de 130 mg/m² d'oxaliplatine répétées toutes les 3 semaines pendant 1 à 5 cycles, et de 85 mg/m² d'oxaliplatine toutes les 2 semaines pendant 1 à 3 cycles figurent dans le tableau suivant :

Résumé des estimations de paramètres pharmacocinétiques du platine dans le plasma ultrafiltré, à la suite de multiples doses d'oxaliplatine à 85 mg/m² toutes les 2 semaines, ou à 130 mg/m² toutes les 3 semaines

Dose	C _{max} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg.h/ml	AUC µg.h/ml	t _{1/2α} h	t _{1/2β} h	t _{1/2γ} h	V _{ss} l	CL l/h
85 mg/m²								
Moyenne	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
Déviati on standard (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
Déviati on standard (SD)	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Les valeurs moyennes de AUC₀₋₄₈ et C_{max} ont été déterminées au cycle 3 (85 mg/m²) ou cycle 5 (130 mg/m²)

Les valeurs moyennes de AUC, V_{ss} et CL ont été déterminées au cycle 1.

Les valeurs de C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} et CL ont été déterminées par analyse non-compartmentale.

t_{1/2α}, t_{1/2β}, et t_{1/2γ} ont été déterminées par analyse compartimentale (cycles 1-3 combinés)

Au terme d'une perfusion de 2 heures, 15% du platine administré est retrouvé dans la circulation systémique, les 85% restants étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines. Les fixations irréversibles aux hématies et dans le plasma déterminent, dans ces milieux, des demi-vies proches du temps de renouvellement naturel des hématies et de l'albumine sérique. Aucune accumulation du platine dans le plasma ultrafiltré n'a été observée après une administration de 85 mg/m² toutes les 2 semaines, ou 130 mg/m² toutes les 3 semaines ; et l'état d'équilibre (steady state) était atteint dès la première cure dans ce schéma. La variabilité inter- et intra-individuelle est, en général, faible.

La biotransformation *in vitro* est considérée comme résultant d'une dégradation non enzymatique et il n'est pas prouvé que le cycle d'aminocyclohexane (DACH) soit métabolisé par l'intermédiaire du cytochrome P450. Chez les patients, l'oxaliplatine subit une forte métabolisation, et aucune trace de produit inchangé n'est détectable dans le plasma ultrafiltré à la fin d'une perfusion de deux heures. Plusieurs métabolites cytotoxiques, y compris les dérivés monochloro-, dichloro- et diaquo-DACH de platine, ont été identifiés dans la circulation systémique, ainsi qu'un certain nombre de dérivés conjugués inactifs, à des intervalles de temps ultérieurs.

Le platine est excrété de manière prédominante par voie urinaire, l'élimination se faisant principalement dans les 48 heures suivant l'administration.

Au 5^{ème} jour, environ 54% de la dose totale ont été retrouvés dans les urines, et moins de 3% dans les fèces.

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

Il y a eu une augmentation dans l'ultrafiltrat plasmatique (PUF) de platine de l'Aire Sous la Courbe (ASC), ASC / dose et une diminution de la CL et du Vss total et rénal avec l'augmentation de l'insuffisance rénale en particulier dans le (petit) groupe de patients présentant une insuffisance rénale sévère: estimation ponctuelle (90% CI) des estimations moyennes des ratios par la fonction rénale versus une fonction rénale normale à l'ASC / dose étaient de 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) et 4,81 (3,49, 6,64) pour les patients souffrant respectivement d'une insuffisance rénale légère à modérée et d'une insuffisance rénale sévère.

L'élimination de l'oxaliplatine est significativement corrélée à la clairance de la créatinine. La CL totale du PUF du platine était respectivement de 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) et 0,21 (0,15, 0,29) et pour les Vss respectivement 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) et 0,27 (0,20, 0,36) pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère respectivement. La clairance corporelle totale du PUF du platine a donc été réduite respectivement de 26% chez les patients avec insuffisance légère, de 57% pour les patients avec insuffisance rénale modérée et 79% en cas d'insuffisance rénale sévère et ceci compare aux patients ayant une fonction normale.

La clairance rénale du PUF du platine a été réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère de 30%, de 65% chez les insuffisants rénaux modérés et de 84% en cas d'insuffisance rénale sévère et ceci compare aux patients ayant une fonction normale.

Il y a eu une augmentation de la demi-vie beta du PUF du platine avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale principalement dans le groupe insuffisance rénale sévère. Malgré le petit nombre de patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, ces données doivent être prises en compte lors de la prescription d'oxaliplatine chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les organes-cibles identifiés au cours des études précliniques chez diverses espèces (souris, rat, chien et/ou singe) après une administration unique et après des administrations répétées comprenaient la moelle osseuse, le système gastro-intestinal, les reins, les testicules, le système nerveux et le cœur. Les toxicités observées au niveau des organes-cibles chez les animaux sont de même nature que celles produites par d'autres médicaments à base de platine et d'autres médicaments cytotoxiques qui altèrent l'ADN, et qui sont utilisées dans le traitement des cancers chez l'être humain, à l'exception des altérations cardiaques. La toxicité cardiaque n'a été observée que chez le chien, et elle incluait des altérations électrophysiologiques avec fibrillation ventriculaire létale. La cardiotoxicité est considérée comme propre au chien non seulement parce qu'elle n'a été observée que chez cette espèce, mais aussi parce que des doses similaires à celles provoquant une cardiotoxicité létale chez le chien (150 mg/m²) ont été bien tolérées chez l'être humain. Des études précliniques effectuées sur des neurones sensitifs de rat suggèrent que les symptômes neurosensoriels aigus, associés à l'oxaliplatine, peuvent impliquer une interaction avec les canaux à Na⁺ voltages dépendants.

L'oxaliplatine s'est révélé mutagène et clastogène dans les tests portant sur des cellules de mammifères et a provoqué une toxicité embryofœtale chez le rat. Quoique des études de carcinogénicité n'aient pas été réalisées, l'oxaliplatine est considéré comme probablement carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le médicament dilué ne peut pas être mélangé à d'autres médicaments dans la même poche ou ligne de perfusion. En respectant les instructions d'utilisation décrites dans la rubrique 6.6, l'oxaliplatine peut être administré simultanément avec l'acide folinique via une ligne en Y.

- NE PAS mélanger à des substances ou des solutions alcalines, notamment au 5-fluorouracil, à des préparations à base d'acide folinique contenant du trométamol comme excipient, et à des sels de

trométamol d'autres substances actives. Les substances ou solutions basiques exercent un effet néfaste sur la stabilité de l'oxaliplatine (voir rubrique 6.6).

- NE PAS diluer l'oxaliplatine avec des solutions salines ou d'autres solutions contenant des ions chlorure (incluant les chlorures de calcium, de potassium ou de sodium).
- NE PAS mélanger à d'autres médicaments dans la même poche ou ligne de perfusion (voir rubrique 6.6 pour les instructions relatives à l'administration simultanée avec l'acide folinique).
- NE PAS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après la dilution dans une solution de glucose à 5%, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, et pour une durée de 24 heures à 25°C. Du point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si ce n'est pas le cas, le délai et les conditions de conservation "in use" avant l'utilisation sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur, sans toutefois dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I avec bouchon en caoutchouc bromobutyle gris et scellé avec joint en aluminium avec disque en polypropylène.

1 flacon de 10 ml solution à diluer pour perfusion contient 50 mg d'oxaliplatine.

1 flacon de 20 ml solution à diluer pour perfusion contient 100 mg d'oxaliplatine.

1 flacon de 40 ml solution à diluer pour perfusion contient 200 mg d'oxaliplatine.

Conditionnement : 1 flacon par étui

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme pour tout autre agent potentiellement toxique, les solutions d'oxaliplatine doivent être manipulées et préparées avec précaution.

Instructions pour la manipulation

La manipulation de cet agent cytotoxique par le personnel soignant nécessite la prise de toutes les précautions permettant de garantir la protection de l'opérateur et de son entourage.

La préparation des solutions injectables d'agents cytotoxiques doit s'effectuer par un personnel spécialisé et formé, et possédant les connaissances requises des médicaments utilisés, dans des conditions assurant l'intégrité du produit, la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel manipulant ces médicaments, conformément aux règles hospitalières. Il est nécessaire de disposer d'une zone de préparation réservée à cet effet. Il est interdit de fumer, de manger ou de boire dans cette zone.

Le personnel doit disposer des équipements de manipulation adéquats, notamment de blouses à manches longues, de masques de protection, de bonnets, de lunettes de protection, de gants stériles à usage unique, de couvertures de protection du plan de travail, de récipients et de sacs collecteurs pour les déchets.

Les excréments et les vomissures doivent être manipulés avec précaution.

Il faut conseiller aux femmes enceintes d'éviter la manipulation d'agents cytotoxiques.

Tout conteneur casse doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. Il faut incinérer les déchets contaminés dans des conteneurs rigides et étiquetés de manière adéquate. Voir ci-dessous le chapitre "Élimination des déchets".

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution de perfusion d'oxaliplatine, laver la peau immédiatement et soigneusement à l'eau.

En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution de perfusion d'oxaliplatine, laver la muqueuse immédiatement et soigneusement à l'eau.

Précautions particulières d'administration

- NE PAS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium.
- NE PAS administrer non dilué.
- Seule une solution de perfusion de glucose à 5% doit être utilisée comme diluant. Pour la perfusion, NE PAS diluer au moyen de solutions contenant de chlorure de sodium ou de solutions contenant d'autres chlorures.
- NE PAS mélanger à d'autres médicaments dans la même poche de perfusion ni administrer simultanément par la même ligne de perfusion.
- NE PAS mélanger à des substances ou des solutions alcalines, en particulier des préparations à base de 5-fluorouracil ou d'acide folinique contenant du trométamol comme excipient et des sels de trométamol d'autres substances actives. Les substances ou solutions basiques exerceront un effet néfaste sur la stabilité de l'oxaliplatine.

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

On administre simultanément la perfusion intraveineuse d'oxaliplatine (85 mg/m²) dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% et la perfusion intraveineuse d'acide folinique dilué dans une solution de glucose à 5%, sur une durée de 2 à 6 heures et en utilisant une ligne de perfusion en Y placée immédiatement avant le site de perfusion.

Ces deux médicaments ne doivent pas être associés dans la même poche de perfusion. L'acide folinique ne doit pas contenir du trométamol comme excipient et ne doit être dilué qu'au moyen d'une solution isotonique de glucose à 5%, jamais au moyen de solutions alcalines ou de solutions contenant du chlorure de sodium ou d'autres chlorures.

Instructions pour l'utilisation avec le 5-fluorouracil

L'oxaliplatine sera toujours administré avant les fluoropyrimidines – c'est-à-dire avant le 5-fluorouracil.

Après l'administration de l'oxaliplatine, rincer la ligne de perfusion, puis administrer le 5-fluorouracil.

Pour d'autres informations concernant les médicaments associés à l'oxaliplatine, voir le résumé des caractéristiques du produit du fabricant correspondant.

Solution à diluer pour perfusion

Inspecter visuellement avant l'utilisation. Il ne faut utiliser que les solutions limpides et sans particules.

Le médicament est réservé à un usage unique. Toute solution à diluer non utilisée doit être éliminée.

Dilution pour perfusion intraveineuse

Prélever du (des) flacon(s) la quantité nécessaire de solution à diluer et la diluer au moyen de 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% pour obtenir une concentration d'oxaliplatine comprise entre minimale 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml ; la fourchette de concentrations à laquelle la stabilité physico-chimique de l'oxaliplatine a été démontrée est de 0,2 mg/ml à 2,0 mg/ml.

Administrer par perfusion I.V.

Après la dilution dans une solution de glucose à 5%, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 48 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, et pour une durée de 24 heures à 25°C.

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

Si ce n'est pas le cas, le délai et les conditions de conservation «in use» avant l'utilisation sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur, sans toutefois dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Inspecter visuellement avant l'utilisation. Il ne faut utiliser que les solutions limpides et sans particules.

Le médicament est réservé à un usage unique. Toute solution pour perfusion non utilisée doit être éliminée (voir ci-dessous le chapitre "Elimination").

NE JAMAIS utiliser des solutions contenant du chlorure de sodium ou d'autres chlorures pour la dilution.

La compatibilité de la solution pour perfusion d'oxaliplatine a été vérifiée avec des trousse de perfusion typiques à base de PVC.

Perfusion

L'administration de l'oxaliplatine ne nécessite aucune hydratation préalable.

Il faut perfuser l'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5% à une concentration minimale de 0,2 mg/ml, soit par voie veineuse périphérique soit par voie veineuse centrale, sur une durée de 2 à 6 heures. Lorsqu'on administre l'oxaliplatine avec le 5-fluorouracil, la perfusion de l'oxaliplatine doit précéder celle du 5-fluorouracil.

Elimination

Aussi bien les résidus du médicament que tout matériel utilisé pour sa dilution et son administration doivent être détruits conformément aux procédures standards hospitalières applicables aux agents cytotoxiques, en respectant la législation en vigueur relative à l'élimination des déchets à risques.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

10 ml : BE661053

20 ml : BE661054

40 ml : BE661055

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/03/2025

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2025

Date d'approbation : 05/2025