

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OXALIPLATINE MEDAC 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 limpide incolore sans particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OXALIPLATINE MEDAC est utilisé en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) :

- dans le traitement adjuvant du carcinome du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur primaire ;
- dans le traitement du carcinome colorectal métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE

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

La dose recommandée d'oxaliplatine dans le traitement du carcinome colorectal métastatique est de 85 mg/m² de surface corporelle (SC) par voie intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

La dose doit être adaptée en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.4).

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

L'oxaliplatine est administré en perfusion intraveineuse de 2 à 6 heures après dilution dans 250 ml à 500 ml de solution de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration de 0,2 mg/ml à 0,7 mg/ml ; la concentration de 0,7 mg/ml est la plus élevée utilisée en pratique clinique pour une dose d'oxaliplatine de 85 mg/m².

L'oxaliplatine a été utilisé essentiellement en association avec des protocoles comportant du 5-fluorouracile en perfusion continue. Pour les traitements administrés toutes les 2 semaines, le 5-fluorouracile a été administré en utilisant une combinaison d'injection en bolus et de 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 atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la dose recommandée d'oxaliplatine est de 85 mg/m² (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Dans une étude de phase I incluant des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique, la fréquence et la sévérité des troubles hépatobiliaires ont semblé être liées à la progression de la maladie et aux anomalies initiales du bilan hépatique. Pendant le programme de développement clinique, aucune adaptation posologique spécifique n'a été effectuée chez les patients présentant des anomalies du bilan hépatique.

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'indication justifiée d'OXALIPLATINE MEDAC chez les enfants. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie chez les enfants et adolescents présentant des tumeurs solides n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

L'oxaliplatine est administré en perfusion intraveineuse.

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

L'oxaliplatine dilué dans 250 ml à 500 ml de solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration d'au moins 0,2 mg/ml doit être administré en perfusion de 2 à 6 heures par cathéter veineux central ou voie veineuse périphérique. La perfusion d'oxaliplatine doit toujours précéder l'administration de 5-fluorouracile.

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

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

L'oxaliplatine doit être dilué avant utilisation. N'utiliser qu'une solution de glucose à 5 % pour la dilution de la solution à diluer pour perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement.
- Myélosuppression avant le début du premier cycle, confirmée par un taux de neutrophiles < 2 x 10⁹/l et/ou de plaquettes < 100 x 10⁹/l avant le traitement.
- Neuropathie périphérique sensitive avec gêne fonctionnelle avant le premier cycle de traitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'oxaliplatine doit être réservée aux services spécialisés dans l'administration des chimiothérapies cytotoxiques et l'oxaliplatine ne doit être administré que sous la supervision d'un oncologue qualifié.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la survenue d'effets indésirables doit être surveillée étroitement et la dose adaptée 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 réactions allergiques à d'autres médicaments contenant du platine. En cas de réactions anaphylactiques, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. La ré-administration d'oxaliplatine chez ces patients est contre-indiquée. Des réactions croisées, parfois d'issue fatale, ont été rapportées avec tous les produits à base de platine.

En cas d'extravasation d'oxaliplatine, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le traitement symptomatique local habituel doit être mis en place.

Symptômes neurologiques

La neurotoxicité de l'oxaliplatine doit être surveillée étroitement, en particulier en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments présentant une neurotoxicité spécifique. Un examen neurologique doit être réalisé avant chaque administration et régulièrement ensuite.

Chez les patients qui développent un syndrome de dysesthésie laryngo-pharyngée aiguë (voir rubrique 4.8) pendant ou dans les heures suivant la perfusion de 2 heures, la perfusion d'oxaliplatine suivante doit être administrée en 6 heures.

Neuropathie périphérique

En cas de survenue de symptômes neurologiques (paresthésies, dysesthésies), l'adaptation de la dose d'oxaliplatine recommandée ci-dessous doit être basée sur la durée et la sévérité de ces symptômes :

- Si les symptômes durent plus de 7 jours et sont gênants, la dose suivante d'oxaliplatine doit être diminuée de 85 mg/m² à 65 mg/m² (traitement d'un cancer métastatique) ou 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- Si les paresthésies sans gêne fonctionnelle persistent jusqu'au prochain cycle, la dose suivante d'oxaliplatine doit être diminuée de 85 mg/m² à 65 mg/m² (traitement d'un cancer métastatique) ou 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- Si les paresthésies avec gêne fonctionnelle persistent jusqu'au prochain cycle, le traitement par l'oxaliplatine doit être arrêté.
- Si ces symptômes régressent après l'interruption du traitement par l'oxaliplatine, la reprise du traitement peut être envisagée.

Les patients doivent être informés que les symptômes de neuropathie périphérique sensitive peuvent persister 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 de l'administration d'oxaliplatine en traitement adjuvant.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR, appelée également SEPR, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) ont été rapportés chez des patients recevant l'oxaliplatine dans le cadre d'une polychimiothérapie. Le SLPR est une affection neurologique rare, réversible, d'évolution rapide, qui peut se manifester par des convulsions, une hypertension, des céphalées, une confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de SLPR repose sur la confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par IRM (imagerie par résonance magnétique).

Nausées, vomissements, diarrhée, déshydratation et anomalies hématologiques

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

Les diarrhées et/ou vomissements sévères peuvent entraîner une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale, en particulier lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile.

Des cas d'ischémie intestinale, incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportés avec le traitement par oxaliplatine. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être initiées (voir rubrique 4.8).

En cas de toxicité hématologique (neutrophiles < 1,5 x 10⁹/l ou plaquettes < 50 x 10⁹/l), l'administration du prochain cycle de traitement doit être différée jusqu'au retour des paramètres hématologiques à des valeurs acceptables. Un hémogramme doit être réalisé avant le début du traitement et avant chaque cycle ensuite. Les effets myélosuppresseifs peuvent s'ajouter à ceux de la chimiothérapie concomitante. Les patients atteints de myélosuppression sévère ont un grand risque de développer des complications infectieuses. Le sepsis, la neutropénie septique et le choc septique (incluant des cas dont l'issue a été fatale) ont été rapportés chez les patients traités par l'oxaliplatine (voir rubrique 4.8). Si l'un de ces événements se produit, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté.

Les patients doivent être bien informés du risque de diarrhée et vomissements, de mucite/stomatite et de neutropénie après l'administration d'oxaliplatine et de 5-fluorouracile, afin qu'ils puissent contacter en urgence leur médecin traitant pour recevoir un traitement approprié.

En cas de mucite/stomatite avec ou sans neutropénie, l'administration suivante du traitement doit être différée jusqu'à la régression de la mucite/stomatite au grade ≤ 1 et/ou jusqu'à ce que le taux de neutrophiles soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Lorsque l'oxaliplatine est associée au 5-fluorouracile (avec ou sans acide folinique), les adaptations posologiques habituelles en cas de toxicités du 5-fluorouracile doivent être appliquées.

En cas de diarrhée de grade 4 (OMS), de neutropénie de grade 3 ou 4 (neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$), de neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique, avec un taux de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$, une température isolée $> 38,3^\circ$ ou une température $> 38^\circ C$ persistant pendant plus d'1 heure) ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (plaquettes $< 50 \times 10^9/l$), la dose d'oxaliplatine doit être diminuée de 85 mg/m^2 à 65 mg/m^2 (traitement du cancer métastatique) ou 75 mg/m^2 (traitement adjuvant), en plus des réductions de la dose de 5-fluorouracile requises.

Affections pulmonaires

En cas de symptômes respiratoires inexplicables tels que toux non productive, dyspnée, râles crépitants ou signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires, le traitement par l'oxaliplatine doit être interrompu jusqu'à ce que les autres examens pulmonaires aient permis d'exclure la présence d'une pneumopathie interstitielle (voir rubrique 4.8).

Troubles hématologiques

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet secondaire qui met en jeu le pronostic vital (fréquence indéterminée). L'oxaliplatine doit être arrêté aux premiers signes évocateurs d'une anémie hémolytique microangiopathique, telles qu'une diminution rapide d'hémoglobine avec une thrombopénie concomitante, une augmentation de la bilirubinémie, de la créatinémie, de l'urée sanguine, ou du LDH. L'insuffisance rénale peut ne pas être réversible à l'arrêt du traitement et la dialyse est requise. Des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), incluant des cas d'issue fatale, ont été rapportées avec le traitement par oxaliplatine. En cas de CIVD, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et un traitement approprié doit être administré (voir rubrique 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT peut conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.8). L'intervalle QT doit être étroitement et régulièrement surveillé avant et après administration d'oxaliplatine. Les patients ayant des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QT, ceux qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, et ceux qui présentent des troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière (voir rubrique 4.5 et 4.8).

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez les patients traités avec l'oxaliplatine, incluant des cas d'issue fatale. Le traitement par oxaliplatine doit être interrompu en cas de douleur ou gonflement musculaire, associé à une faiblesse, de la fièvre ou des urines foncées. Des mesures appropriées doivent être prises si le diagnostic de rhabdomyolyse est confirmé. Une surveillance particulière est recommandée si des médicaments susceptibles d'être associés à la survenue de rhabdomyolyse sont administrés de façon concomitante à l'oxaliplatine (voir rubrique 4.5. et 4.8).

Ulcère gastrointestinal / Hémorragie et perforation d'ulcère gastrointestinal

Le traitement par oxaliplatine peut provoquer un ulcère gastrointestinal et de possibles complications telles qu'une hémorragie et une perforation d'ulcère gastrointestinal, qui peuvent être fatals. En cas d'ulcère gastrointestinal, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 4.8).

Troubles hépatiques

En cas d'anomalies du bilan hépatique, de splénomégalie ou d'hypertension portale n'étant pas causées de façon évidente par des métastases hépatiques, la possibilité de très rares troubles vasculaires hépatiques induits par le médicament doit être envisagée.

Grossesse

Pour l'utilisation pendant la grossesse, voir rubrique 4.6.

Fertilité

Des effets génotoxiques ont été observés avec l'oxaliplatine dans les études précliniques. Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par l'oxaliplatine de ne pas procréer pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement et de se faire conseiller sur la conservation du sperme avant le traitement, car l'oxaliplatine peut entraîner une stérilité qui pouvant être irréversible.

Les femmes ne doivent pas être enceintes pendant le traitement par l'oxaliplatine et doivent utiliser une contraception efficace (voir rubrique 4.6).

Une hémorragie péritonéale peut survenir quand l'oxaliplatine est administré par voie intrapéritonéale (voie d'administration hors AMM).

Effets immunosuppresseurs / Sensibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques pourrait entraîner des infections graves voire fatales. L'utilisation d'un vaccin vivant devra être évitée chez les patients recevant de l'oxaliplatine. Des vaccins inertes ou inactivés peuvent être administrés ; cependant, la réponse à ces vaccins peut être réduite.

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

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

In vitro, il n'a pas été observé de déplacement significatif de la liaison de l'oxaliplatine aux protéines plasmatiques après administration avec les agents suivants : érythromycine, salicylés, granisétron, paclitaxel et valproate de sodium.

La prudence est requise lorsque le traitement par oxaliplatine est co-administré 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 requise lorsque le traitement par oxaliplatine est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments susceptibles d'être associés à la survenue de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués devra être évitée chez les patients recevant de l'oxaliplatine (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'oxaliplatine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, OXALIPLATINE MEDAC n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

L'utilisation de l'oxaliplatine ne doit être envisagée qu'après avoir informé de façon appropriée la patiente du risque pour le fœtus et obtenu son consentement.

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de l'oxaliplatine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 9 mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ne sait pas si l'oxaliplatine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. OXALIPLATINE MEDAC est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

L'oxaliplatine peut avoir des effets délétères sur la fertilité (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. Cependant, le traitement par l'oxaliplatine pouvant provoquer des étourdissements, des nausées et vomissements et d'autres symptômes affectant la démarche et l'équilibre, il peut avoir une influence ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les troubles visuels, en particulier une perte de vision transitoire (réversible après l'arrêt du traitement), peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent donc être avertis de l'effet possible de ces symptômes sur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents de l'oxaliplatine administré en association avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) ont été de nature gastro-intestinale (diarrhée, nausées, vomissements et mucite), hématologique (neutropénie, thrombopénie) et neurologique (neuropathie périphérique sensitive aiguë et dose-cumulative).

Globalement, ces effets indésirables ont été plus fréquents et sévères avec l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF qu'avec le 5-FU/AF seul.

Liste récapitulative des effets indésirables

Les fréquences présentées dans le tableau ci-dessous sont issues des études cliniques dans le traitement du cancer métastatique et le traitement adjuvant, (dans lesquelles ont été inclus respectivement 416 patients et 1 108 patients dans les groupes de traitement par l'oxaliplatine + 5-FU/AF), et des notifications de pharmacovigilance.

Dans ce tableau, les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des informations supplémentaires figurent après le tableau.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations *	Infection	Rhinite Infection des voies respiratoires supérieures Sepsis neutropénique	Sepsis ⁺	
Affections hématologiques et du système lymphatique *	Anémie Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie	Neutropénie fébrile ⁺		Thrombopénie immunoallergique Anémie hémolytique ^{***}
Affections du système immunitaire *	Allergie/réaction allergique ⁺⁺			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hyperglycémie Hypokaliémie Hypernatrémie	Déshydratation Hypocalcémie	Acidose métabolique	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections psychiatriques		Dépression Insomnie	Nervosité	
Affections du système nerveux*	Neuropathie périphérique sensitive Troubles sensitifs Dysgueusie Céphalées	Sensation vertigineuse Névrite motrice Syndrome méningé		Dysarthrie Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible (SLPR, ou SEPR)**
Affections oculaires		Conjonctivite Troubles visuels		Diminution transitoire de l'acuité visuelle Troubles du champ visuel Névrite optique Perte de vision transitoire, réversible après l'arrêt du traitement
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Ototoxicité	Surdité
Affections vasculaires		Hémorrhagie Bouffées vasomotrices Thrombose veineuse profonde Hypertension artérielle		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	- Dyspnée - Toux - Epistaxis	- Hoquet - Embolie pulmonaire		- Pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale - Fibrose pulmonaire**
Affections gastro-intestinales*	- Nausées - Diarrhée - Vomissements - Stomatite /mucite - Douleurs abdominales - Constipation	- Dyspepsie - Reflux gastro-œsophagien - Hémorrhagie digestive - Hémorrhagie rectale	- Iléus - Occlusion intestinale	- Colite, incluant diarrhée à <i>Clostridium difficile</i> - Pancréatite

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble de la peau Alopécie	Exfoliation cutanée (syndrome mains-pieds) Eruption érythémateuse Rash Hyperhidrose Trouble unguéal		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Arthralgies Douleurs osseuses		
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie Dysurie Fréquence mictionnelle anormale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Fièvre ⁺⁺⁺ Asthénie Douleur Réaction au site d'injection ^{****}			
Investigations	Elévation des enzymes hépatiques Elévation de la phosphatase alcaline sanguine Elévation de la bilirubinémie Elévation de la lactate déshydrogénase sanguine Prise de poids (traitement adjuvant)	Elévation de la créatininémie Perte de poids (traitement du cancer métastatique)		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute		

* Voir les informations détaillées à la section 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)

+ Neutropénies septiques fréquentes, incluant des cas dont l'issue a été fatale

** Allergies/réactions allergiques très fréquentes, survenant essentiellement pendant la perfusion, parfois d'issue fatale. Réactions allergiques fréquentes telles qu'éruption cutanée (en particulier urticaire), conjonctivite et rhinite.

Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes fréquentes, incluant bronchospasme, sensation de douleur thoracique, angioedème, hypotension et choc anaphylactique. L'hypersensibilité retardée a également été rapportée avec l'oxaliplatine et survient des heures voire des jours après la perfusion.

+++ Cas très fréquents de fièvre, frissons, soit d'origine infectieuse (avec ou sans neutropénie fébrile) soit éventuellement d'origine immunologique.

++++ Des réactions au site d'injection incluant douleur locale, rougeur, gonflement et thrombose ont été rapportées. L'extravasation peut également provoquer une douleur et une inflammation locales qui peuvent être sévères et entraîner des complications incluant une nécrose, en particulier lorsque l'oxaliplatine est administré par voie veineuse périphérique (voir rubrique 4.4).

Description de certains effets indésirables

Infections et infestations

Incidence par patient (%)

Oxaliplatine + 5-FU/AF 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer métastatique	Traitement adjuvant
	Tous grades	Tous grades
Sepsis (incluant sepsis et sepsis neutropénique)	1,5	1,7

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Choc septique, incluant des cas dont l'issue a été fatale.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine + 5-FU/AF 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer 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 (>1/10 000, <1/1 000) :

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminé :

Syndrome hémolytique et urémique, pancytopenie auto-immune, pancytopenie, leucémie secondaire.

Affections du système immunitaire

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

Oxaliplatine + 5-FU/AF 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4

Réactions allergiques/allergie	9,1	1,0	< 1	10,3	2,3	0,6
--------------------------------	-----	-----	-----	------	-----	-----

Affections du système nerveux

La toxicité dose-limitante de l'oxaliplatine est neurologique. Elle consiste en une neuropathie périphérique sensitive caractérisée par des dysesthésies et/ou paresthésies des extrémités accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchées par le froid. Ces symptômes surviennent chez près de 95 % des patients. La durée de ces symptômes, qui régressent généralement entre les cycles de traitement, augmente avec le nombre de cycles.

La survenue d'une douleur et/ou d'une gêne fonctionnelle justifie une adaptation de la dose, voire l'arrêt du traitement, en fonction de la durée des symptômes (voir rubrique 4.4).

Cette gêne fonctionnelle inclut des difficultés pour exécuter des gestes délicats et est une conséquence possible de l'atteinte sensitive. Le risque de survenue de symptômes persistants est d'environ 10 % pour une dose cumulée de 850 mg/m² (10 cycles) et de 20 % pour une dose cumulée de 1 020 mg/m² (12 cycles).

Dans la majorité des cas, les signes et symptômes neurologiques régressent ou disparaissent totalement à l'arrêt du traitement. Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon, 6 mois après l'arrêt du traitement, les symptômes s'étaient résolus ou étaient légers chez 87 % des patients. Après une durée de suivi allant jusqu'à 3 ans, environ 3 % des patients présentaient des paresthésies localisées de sévérité modérée (2,3 %) ou des paresthésies interférant avec les activités fonctionnelles (0,5 %).

Des manifestations neurosensorielles aiguës ont été rapportées (voir rubrique 5.3). Elles débutent dans les heures suivant l'administration et surviennent souvent lors d'une exposition au froid. Elles se présentent généralement sous forme de paresthésies, dysesthésies et hypoesthésie transitoires. Un syndrome de dysesthésie laryngo-pharyngée aiguë survient chez 1 % à 2 % des patients et il est caractérisé par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée/sensation de suffocation, sans signes objectifs de détresse respiratoire (absence de cyanose ou d'hypoxie) ni de laryngospasme ou bronchospasme (absence de stridor ou de sifflement respiratoire).

Bien que des antihistaminiques et des bronchodilatateurs aient été administrés dans ces cas, les symptômes sont rapidement réversibles, même sans traitement. L'allongement de la durée de perfusion permet de diminuer l'incidence de ce syndrome (voir rubrique 4.4). Les autres symptômes qui ont été observés occasionnellement sont : contractures de la mâchoire, spasmes ou contractions musculaires, fasciculations ou myoclonies involontaires, manque de coordination, troubles de la démarche, ataxie ou troubles de l'équilibre, constriction, oppression, gêne et douleur laryngo-pharyngées ou thoraciques. De plus, des dysfonctionnements des nerfs crâniens peuvent être associés aux événements mentionnés ci-dessus ou survenir de façon isolée et se manifester par les symptômes suivants : ptose des paupières, diplopie, aphonie/dysphonie/enrouement, parfois décrits comme une paralysie des cordes vocales, dysesthésie linguale ou dysarthrie, parfois décrite comme une aphasie, névralgie du trijumeau/douleur faciale/douleur oculaire, diminution de l'acuité visuelle, troubles du champ visuel.

D'autres symptômes neurologiques tels que dysarthrie, perte des réflexes ostéotendineux et signe de Lhermitte ont été rapportés lors du traitement par l'oxaliplatine. Des cas isolés de névrite optique ont été décrits.

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Convulsions, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique.

Troubles cardiaques

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Allongement de l'intervalle QT, qui peut mener à une arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, qui peuvent être fatales (voir rubrique 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 bévacicumab

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Laryngospasme, pneumonie et bronchopneumonie, incluant des cas d'issue fatale.

Affections gastro-intestinales

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine + 5-FU/AF 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement du cancer métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	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
Mucite/stomatite	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Une prophylaxie et/ou un traitement par des antiémétiques puissants sont indiqués.

Les diarrhées et/ou vomissements sévères peuvent entraîner une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une insuffisance rénale, en particulier lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (5-FU) (voir rubrique 4.4).

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Ischémie intestinale, incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4). Ulcère gastrointestinal et perforation d'ulcère gastrointestinal, qui peuvent être fatals (voir rubrique 4.4). Œsophagite.

Affections hépatobiliaires

Très rare (< 1/10 000) :

Syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, appelé également maladie veino-occlusive hépatique, ou manifestations pathologiques liées à cette affection hépatique, incluant pélioïse hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose périsinusoidale. Les signes cliniques peuvent être une hypertension portale et/ou une élévation des transaminases.

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Hyperplasie nodulaire focale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Vascularite d'hypersensibilité.

Troubles musculaires et des tissus conjonctifs

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Rhabdomyolyse, incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare (< 1/10 000) :

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu de l'oxaliplatine. En cas de surdosage, une exacerbation des effets indésirables est prévisible. Une surveillance des paramètres hématologiques et un traitement symptomatiques doivent être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antinéoplasiques, dérivés du platine, code ATC : L01XA03.

Mécanisme d'action

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique appartenant à une nouvelle classe de dérivés du platine dans lesquels l'atome de platine forme un complexe avec 1,2-diaminocyclohexane (« DACH ») et un groupement oxalate.

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

L'oxaliplatine exerce un large spectre d'activité cytotoxique *in vitro* et antitumorale *in vivo* dans différents systèmes de modèles tumoraux incluant des modèles de cancer colorectal humain. L'oxaliplatine présente également une activité *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles de tumeurs résistantes au cisplatine.

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

Bien que le mécanisme d'action 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 inter-brins et intra-brins provoquant l'interruption de la synthèse d'ADN, ce qui induit les effets cytotoxiques et antitumoraux.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'oxaliplatine (85 mg/m² toutes les 2 semaines) associé au 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) chez des patients présentant un cancer colorectal métastatique a été évaluée dans 3 études cliniques :

- En traitement de première ligne dans l'étude de phase III comparative en 2 bras EFC2962, 420 patients ont été randomisés pour recevoir le 5-FU/AF seul (LV5FU2, N = 210) ou l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 210).
- Chez des patients prétraités, dans l'étude de phase III comparative EFC4584, 821 patients réfractaires à l'association d'irinotécan (CPT-11) + 5-FU/AF ont été randomisés pour recevoir le 5-FU/AF seul (LV5FU2, N = 275), l'oxaliplatine en monothérapie (N = 275) ou l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 271).
- Enfin, dans l'étude de phase II non contrôlée EFC2964, des patients réfractaires au 5-FU/AF seul ont été traités par l'association d'oxaliplatine et de 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 57).

Dans les 2 études cliniques randomisées, EFC2962 en traitement de première ligne et EFC4584 chez des patients prétraités, il a été observé un taux de réponse significativement plus élevé et un allongement de la survie sans progression (PFS)/du délai de progression (TTP) par rapport au traitement par le 5-FU/AF seul. Dans l'étude EFC4584 menée chez des patients prétraités réfractaires, la différence de survie globale (OS) médiane entre l'association d'oxaliplatine + 5-FU/AF et le 5-FU/AF versus 5-FU/AF n'a pas atteint la significativité statistique.

Taux de réponse avec FOLFOX4 versus LV5FU2

Taux de réponse, % (IC à 95 %) Evaluation radiologique indépendante Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
Traitement de 1 ^{re} ligne EFC2962 Evaluation de la réponse toutes les 8 semaines	22 (16 – 27)	49 (42 – 56)	S/O*
	Valeur $P = 0,0001$		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 + 5-FU/AF) Evaluation de la réponse toutes les 6 semaines	0,7 (0,0 – 2,7)	11,1 (7,6 – 15,5)	1,1 (0,2 – 3,2)
	Valeur $P = 0,0001$		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/AF) Evaluation de la réponse toutes les 12 semaines	S/O*	23 (13 – 36)	S/O*

* S/O : Sans objet.

Médiane de survie sans progression (PFS)/Médiane de délai de progression (TTP) avec FOLFOX4 versus LV5FU2

Médiane de PFS/TTP, mois (IC à 95 %) Evaluation radiologique indépendante Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
Traitement de 1 ^{re} ligne EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5 – 6,5)	8,2 (7,2 – 8,8)	S/O*
	Valeur P (log-rank) = 0,0003		
Patients prétraités EFC4584 (TTP) (réfractaires au CPT-11 + 5-FU/AF)	2,6 (1,8 – 2,9)	5,3 (4,7 – 6,1)	2,1 (1,6 – 2,7)
	Valeur P (log-rank) < 0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/AF)	S/O*	5,1 (3,1 – 5,7)	S/O*

* S/O : Sans objet.

Médiane de survie globale (OS) avec FOLFOX4 versus LV5FU2

OS médiane, mois (IC à 95 %) Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine en monothérapie
	14,7 (13,0 – 18,2)	16,2 (14,7 – 18,2)	S/O*

<u>Traitement de 1^{re} ligne EFC2962</u>	Valeur <i>P</i> (log-rank) = 0,12		
<u>Patients prétraités</u> EFC4584 (réfractaires au CPT-11 + 5-FU/AF)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1 – 10,5)	8,1 (7,2 – 8,7)
	Valeur <i>P</i> (log-rank) = 0,09		
<u>Patients prétraités</u> EFC2964 (réfractaires au 5-FU/AF)	S/O*	10,8 (9,3 – 12,8)	S/O*

* S/O : Sans objet.

Chez les patients prétraités (EFC4584) qui étaient symptomatiques lors de l'inclusion, le pourcentage de patients présentant une amélioration significative des symptômes liés à la maladie a été plus élevé dans le groupe traité par l'oxaliplatine + 5-FU/AF que dans celui traité par le 5-FU/AF seul (27,7 % *versus* 14,6 %, *P* = 0,0033).

Chez les patients non préalablement traités (EFC2962), il n'a été observé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement pour aucune des dimensions de la qualité de vie. Cependant, les scores de qualité de vie ont été généralement meilleurs dans le groupe témoin pour les mesures de l'état de santé général et de la douleur et moins bons dans le groupe oxaliplatine pour les nausées et vomissements. En traitement adjuvant, dans l'étude de phase III comparative MOSAÏC (EFC3313), 2 246 patients (899, stade II/B2 de Dukes et 1 347, stade III/C de Dukes) ont été randomisés après résection complète de la tumeur primaire du cancer du côlon pour recevoir le 5-FU/AF seul (LV5FU2, N = 1123 [B2/C = 448/675] ou l'association d'oxaliplatine + 5-FU/AF (FOLFOX4, N = 1123 [B2/C = 451/672]).

Etude EFC 3313 : survie sans maladie à 3 ans (analyse en ITT)* dans la population totale.

Groupe de traitement	LV5FU2	FOLFOX4
Survie sans maladie à 3 ans, % (IC à 95 %)	73,3 (70,6 – 75,9)	78,7 (76,2 – 81,1)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,76 (0,64 – 0,89)	
Test du log-rank stratifié	<i>P</i> = 0,0008	

* Durée médiane de suivi allant jusqu'à 44,2 mois (tous les patients ont été suivis pendant au moins 3 ans).

L'étude a montré un avantage global significatif en termes de survie sans maladie à 3 ans avec l'association d'oxaliplatine + 5-FU/AF (FOLFOX4) par rapport au 5-FU/AF seul (LV5FU2).

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

Stade	Stade II (B2 de Dukes)		Stade III (C de Dukes)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Survie sans maladie à 3 ans, % (IC à 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 de risque (IC à 95 %)	0,79 (0,57 – 1,09)		0,75 (0,62 – 0,90)	
Test du log-rank	<i>P</i> = 0,151		<i>P</i> = 0,002	

* Durée médiane de suivi allant jusqu'à 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, le critère d'évaluation principal de l'étude MOSAIC, 85,1 % des patients étaient toujours en vie dans le groupe FOLFOX4, par rapport à 83,8 % dans le groupe LV5FU2, soit une réduction globale de 10 % du risque de mortalité en faveur de FOLFOX4, n'ayant pas atteint la significativité statistique (rapport de risque = 0,90). Les pourcentages étaient respectivement de 92,2 % *versus* 92,4 % dans le sous-groupe stade II (B2 de Dukes) (rapport de risque = 1,01) et 80,4 % *versus* 78,1 % dans le sous-groupe stade III (C de Dukes) (rapport de risque = 0,87) pour FOLFOX4 et LV5FU2.

Population pédiatrique

L'oxaliplatine en monothérapie a été évalué dans la population pédiatrique dans deux études de phase I (69 patients) et deux études de phase II (166 patients). Au total, 235 patients pédiatriques (âgés de 7 mois à 22 ans) présentant des tumeurs solides ont été traités. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie dans les populations pédiatriques traitées n'a pas été établie. Le recrutement dans les deux études de phase II a été arrêté en raison de l'absence de réponse tumorale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de chaque composé actif n'a pas été déterminée. Les paramètres pharmacocinétiques du platine ultrafiltrable, représentant un ensemble de toutes les formes de platine non lié, actif et inactif, après une perfusion de 2 heures d'oxaliplatine 130 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 1 à 5 cycles et d'oxaliplatine 85 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 1 à 3 cycles sont les suivants :

Résumé des paramètres pharmacocinétiques du platine estimés dans l'ultrafiltrat après administration de doses répétées d'oxaliplatine de 85 mg/m² toutes les 2 semaines ou 130 mg/m² toutes les 3 semaines

Dose	C_{max} (µg/ml)	ASC₀₋₄₈ (µg.h/ml)	ASC (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
ET	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
ET	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 pendant le cycle 3 (85 mg/m²) ou le cycle 5 (130 mg/m²).

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

Les valeurs de la C_{max}, de l'ASC, de l'ASC₀₋₄₈, du V_{ss} et de la CL ont été déterminées par une analyse non compartimentale.

Les t_{1/2α}, t_{1/2β} et t_{1/2γ} ont été déterminés par une analyse compartimentale (cycles 1 à 3 combinés).

Distribution

A la fin d'une perfusion de 2 heures, 15 % de la dose de platine administrée sont présents dans la circulation systémique, les 85 % restants étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines. La liaison irréversible aux érythrocytes et aux protéines plasmatiques entraîne des demi-vies dans ces milieux qui sont proches du temps de renouvellement naturel des érythrocytes et de l'albumine sérique. Aucune accumulation n'est observée dans l'ultrafiltrat plasmatique après une perfusion de 85 mg/m² toutes les 2 semaines ou de 130 mg/m² toutes les 3 semaines et l'état d'équilibre est atteint après le premier cycle dans ce milieu. La variabilité inter- et intra-individuelle est généralement faible.

Biotransformation

La biotransformation *in vitro* est considérée comme étant le résultat d'une dégradation non enzymatique et il n'a pas été mis en évidence de métabolisme du cycle d'aminocyclohexane par le cytochrome P450. L'oxaliplatine est fortement métabolisé chez l'homme et le médicament sous forme inchangée n'est pas

spc (FR) OXALIPLATINE MEDAC 5 mg/ml, concentrate for solution for injection/infusion

National version: 03/2025

délectable dans l'ultrafiltrat plasmatique à la fin d'une perfusion de 2 heures. Plusieurs métabolites cytotoxiques, incluant les formes monochloro-, dichloro- et diaquo-DACH platine ont été identifiés dans la circulation systémique, ainsi que différents conjugués inactifs à des temps ultérieurs.

Elimination

Le platine est éliminé essentiellement dans les urines, la clairance étant prédominante dans les 48 heures suivant l'administration. Après 5 jours, environ 54 % de la dose totale sont récupérés dans les urines et moins de 3 % dans les fèces.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'oxaliplatine a été étudié chez des patients présentant différents degrés de fonction rénale. L'oxaliplatine a été administré à la dose de 85 mg/m² dans le groupe témoin ayant 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 la dose de 65 mg/m² chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min, N = 5). L'exposition médiane a été respectivement de 9, 4, 6 et 3 cycles et les données PK lors du cycle 1 ont été obtenues chez respectivement 11, 13, 10 et 4 patients.

Il a été observé une augmentation de l'ASC du platine dans l'ultrafiltrat plasmatique, du rapport dose/ASC et une diminution de la clairance totale et rénale et du volume de distribution à l'état d'équilibre avec l'augmentation de l'insuffisance rénale, en particulier dans le (petit) groupe de patients présentant une insuffisance rénale sévère : les estimations ponctuelles (IC à 90 %) des valeurs moyennes estimées en fonction du degré d'insuffisance rénale par rapport à la fonction rénale normale pour le rapport dose/ASC ont été de respectivement 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) et 4,81 (3,49, 6,64) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

L'élimination de l'oxaliplatine est significativement corrélée à la clairance de la créatinine. La clairance totale du platine dans l'ultrafiltrat plasmatique était de respectivement 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) et 0,21 (0,15, 0,29) et le Vss de respectivement 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) et 0,27 (0,20, 0,36) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. La clairance corporelle totale du platine de l'ultrafiltrat plasmatique est donc diminuée de respectivement 26 %, 57 % et 79 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

La clairance rénale du platine dans l'ultrafiltrat plasmatique est diminuée de respectivement 30 %, 65 % et 84 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

La demi-vie bêta du platine dans l'ultrafiltrat plasmatique a augmenté avec le degré d'insuffisance rénale, en particulier dans le groupe présentant une insuffisance rénale sévère. Malgré le faible nombre de patients dans ce groupe, ces données sont préoccupantes chez les atteints d'insuffisance rénale sévère et 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 chez les espèces (souris, rat, chien et singe) des études précliniques à doses uniques et répétées ont été la moelle osseuse, l'appareil digestif, les reins, les testicules, le système nerveux et le cœur. A l'exception des effets sur le cœur, les toxicités sur les organes cibles observées chez l'animal concordent avec celles induites par les autres médicaments à base de platine et les autres agents cytotoxiques et génotoxiques utilisés dans le traitement des cancers chez l'homme. Les effets sur le cœur n'ont été observés que chez le chien et consistaient en anomalies électrophysiologiques accompagnées de fibrillation ventriculaire létale. La cardiotoxicité est considérée comme spécifique au chien, non seulement parce qu'elle n'a été observée que chez cette espèce, mais également parce que des doses comparables à celles entraînant une cardiotoxicité létale chez le chien (150 mg/m²) ont été bien tolérées chez l'homme. Les études précliniques sur des neurones sensitifs de rat semblent indiquer que les symptômes neurosensoriels aigus associés à l'oxaliplatine pourraient impliquer une interaction avec les canaux Na⁺ voltage-dépendants.

L'oxaliplatine a été mutagène et clastogène dans les systèmes de tests sur cellules de mammifères et a induit une toxicité embryonnaire et fœtale chez le rat. Bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études de cancérogénèse, l'oxaliplatine est considéré comme étant probablement cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Le médicament dilué ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la même poche ou tubulure de perfusion. L'oxaliplatine peut être administré simultanément avec l'acide folinique par une tubulure en Y (voir rubrique 6.6).

- NE PAS MELANGER à des médicaments ou solutions alcalins, en particulier le 5-fluorouracile, les préparations d'acide folinique contenant du trométamol en tant qu'excipient et les sels de trométamol contenus dans d'autres médicaments. Les médicaments ou solutions alcalins ont des effets délétères sur la stabilité de l'oxaliplatine (voir rubrique 6.6).
- NE PAS DILUER l'oxaliplatine avec du sérum physiologique ou d'autres solutions contenant des ions chlorure (incluant le chlorure de calcium, de potassium ou de sodium).
- NE PAS MELANGER avec d'autres médicaments dans la même poche ou tubulure de perfusion (voir la rubrique 6.6 pour des instructions concernant l'administration simultanée avec l'acide folinique).
- NE PAS UTILISER de matériel d'injection contenant de l'aluminium.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après dilution dans une solution de glucose à 5 %, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C et pendant 6 heures à 25°C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température de 2°C à 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans la boîte extérieure à l'abri de la lumière.

A conserver à une température entre 15°C et 25°C. Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre transparent (type I) de 10 ml, 20 ml et 40 ml avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle-isopropène recouvert de polytétrafluoroéthylène et capsule flip-off avec bague en aluminium.

Boîte de 1 flacon contenant 10 ml, 20 ml ou 40 ml de solution à diluer pour perfusion.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par le professionnel de santé nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement.

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisées par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant l'intégrité du médicament, la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui les manipule conformément à la conduite hospitalière. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local.

Le personnel doit disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calots, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.

Les excréta et vomissements doivent être manipulés avec précaution.

Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques.

Tous contenant cassés doit être traité avec les mêmes précautions et considérés comme des déchets contaminés. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet (voir rubrique « Elimination des déchets » ci-après).

En cas de contact cutané avec la poudre, la solution reconstituée ou la solution à perfuser, éliminer immédiatement et soigneusement le produit à l'eau.

En cas de contact d'une muqueuse avec la poudre, la solution reconstituée ou la solution à perfuser, éliminer immédiatement et soigneusement le produit à l'eau.

Précautions particulières pour l'administration

- NE JAMAIS UTILISER de matériel d'injection contenant de l'aluminium.
- NE JAMAIS ADMINISTRER le médicament non dilué.
- N'utiliser qu'une solution de glucose à 5 % pour perfusion comme solvant. NE PAS DILUER pour la perfusion avec une solution de chlorure de sodium ou avec d'autres solutions contenant des chlorures.
- NE PAS MELANGER avec d'autres médicaments dans la même poche de perfusion ni administrer simultanément par la même ligne de perfusion.
- NE PAS MELANGER avec des médicaments ou solutions alcalins, en particulier le 5-fluorouracile, des préparations d'acide folinique contenant du trométamol en tant qu'excipient et les sels de trométamol contenus dans d'autres médicaments. Les médicaments ou solutions alcalins ont des effets délétères sur la stabilité de l'oxaliplatine.

Instructions pour l'utilisation avec l'acide folinique (tel que le folinate de calcium ou le folinate disodique)

La perfusion IV d'oxaliplatine 85 mg/m² dans 250 ml à 500 ml de solution de glucose à 5 % est administrée en même temps que la perfusion IV d'acide folinique dans une solution de glucose à 5 %, en 2 à 6 heures, en utilisant une tubulure en Y placée juste avant le site de perfusion. Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangées dans la même poche de perfusion. L'acide folinique ne doit pas contenir de trométamol en tant qu'excipient et ne doit être dilué que dans une solution de glucose à 5 % isotonique, jamais dans des solutions alcalines ni dans des solutions de chlorure de sodium ou d'autres solutions contenant des chlorures.

Instructions pour l'utilisation avec le 5-fluorouracile

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

Après l'administration d'oxaliplatine, rincer la tubulure puis administrer le 5-fluorouracile.

Pour des informations supplémentaires sur les médicaments associés à l'oxaliplatine, se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit de chaque fabricant.

Solution à diluer pour perfusion

Effectuer un examen visuel avant utilisation. N'utiliser que les solutions limpides exemptes de particules.

Le médicament est à usage unique. Toute solution à diluer non utilisée doit être éliminée (voir la rubrique « Elimination des déchets »).

Dilution avant la perfusion

Prélever la quantité nécessaire de solution à diluer dans le ou les flacon(s), puis diluer dans 250 ml à 500 ml de solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration d'oxaliplatine comprise entre 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml. L'intervalle de concentrations pour lequel la stabilité physico-chimique de l'oxaliplatine a été démontrée est entre 0,2 mg/ml et 2 mg/ml.

Administrer par perfusion intraveineuse.

Après dilution dans une solution de glucose à 5 %, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C et pendant 6 heures à 25°C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température de 2°C à 8°C.

Effectuer un examen visuel avant utilisation. N'utiliser que les solutions limpides exemptes de particules.

Le médicament est à usage unique. Toute solution pour perfusion non utilisée doit être éliminée.

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

La compatibilité de la solution pour perfusion d'oxaliplatine a été testée avec des dispositifs d'administration en PVC représentatifs.

Perfusion

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

L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration d'au moins 0,2 mg/ml doit être administré en perfusion de 2 à 6 heures par cathéter veineux central ou voie veineuse périphérique. Lorsque l'oxaliplatine est administré avec le 5-fluorouracile, la perfusion d'oxaliplatine doit précéder l'administration du 5-fluorouracile.

Élimination des déchets

Les restes du médicament ainsi que tout le matériel utilisé pour la dilution et l'administration doivent être détruits selon les procédures standard de l'établissement applicables aux agents cytotoxiques et conformément aux lois en vigueur relatives à l'élimination des déchets dangereux.

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

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

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

- 34009 586 857 1 2 : 10 ml en flacon (verre incolore), boîte de 1.
- 34009 586 858 8 0 : 20 ml en flacon (verre incolore), boîte de 1.
- 34009 586 859 4 1 : 40 ml en flacon (verre incolore), boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 03 juin 2015

Date de renouvellement de l'autorisation : 12 mars 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.