



Oxaliplatine Hospira 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, Flacon de 10ml et 20ml

Oxaliplatine

Date: 04/2021. Version: 0.05

Marché de référence: Royaume-Uni

Tunisie

Mentions légales longues

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oxaliplatine Hospira 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU)/acide folinique (FA) est indiquée dans :

- le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Duke) après résection complète de la tumeur initiale
- le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

La préparation des solutions injectables d'agents cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée 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 politique hospitalière. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger ou de boire dans ce local (voir rubrique 6.6).

Posologie

RÉSERVÉ À L'ADULTE

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

La dose recommandée d'oxaliplatine 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 posologie sera ajustée en fonction de la tolérabilité (voir rubrique 4.4).

L'administration de l'oxaliplatine doit toujours précéder celle des fluoropyrimidines, c'est-à-dire le 5-fluorouracile (5-FU).

L'oxaliplatine est administrée en perfusion intraveineuse de 2 à 6 heures dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une concentration comprise entre 0,2 mg/ml et 0,70 mg/ml ; 0,70 mg/ml correspond à la concentration la plus élevée en pratique clinique pour une dose de 85 mg/m² d'oxaliplatine.

L'oxaliplatine est, le plus souvent, administrée en association avec du 5-fluorouracile (5-FU) en perfusion continue. Pour le traitement répété toutes les 2 semaines, un schéma avec le 5-fluorouracile(5-FU) en bolus et en perfusion continue était utilisé.

Populations particulières

- Insuffisance rénale :

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la dose 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 divers niveaux d'insuffisance hépatique, la fréquence et la sévérité des affections hépato-biliaires sont apparues liées à la progression de la maladie et aux anomalies initiales de la fonction hépatique. Lors du développement clinique, aucun ajustement spécifique de la dose n'a été effectué chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique.

- Patients âgés :

Il n'a pas été observé d'aggravation de la toxicité sévère de l'oxaliplatine utilisée en monothérapie ou en association avec le 5-fluorouracile chez des patients de plus de 65 ans. En conséquence, aucun ajustement spécifique de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

- Patients pédiatriques :

Il n'y a pas d'indication justifiant l'utilisation de l'oxaliplatine chez l'enfant. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie chez les patients pédiatriques présentant une tumeur solide n'a pas été établie (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 diluée dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) afin d'obtenir une concentration supérieure ou égale à 0,2 mg/ml doit être perfusée par voie veineuse centrale ou par voie veineuse périphérique sur une durée de 2 à 6 heures et toujours préalablement à l'administration de 5-fluorouracile(5-FU).

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

Mode d'emploi :

L'oxaliplatine doit être diluée avant administration. Seule une solution de glucose à 5 % (50mg/ml) doit être utilisée pour diluer la solution concentrée de perfusion. (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

L'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients :

- présentant un antécédent connu d'hypersensibilité à l'oxaliplatine ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1 ;
- qui allaitent ;
- présentant une myélosuppression avant le premier cycle de traitement, démontrée par un nombre initial de neutrophiles $< 2 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$;
- présentant une neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle avant le premier cycle de traitement ;
- 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 services spécialisés en oncologie sous le contrôle d'un oncologue expérimenté.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter les effets indésirables et ajuster la posologie 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 instauré. La réadministration d'oxaliplatine chez ces patients est contre-indiquée. Des réactions croisées, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les produits contenant du platine.

Extravasation

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

Symptômes neurologiques

La toxicité neurologique de l'oxaliplatine doit faire l'objet d'une surveillance particulière, notamment en cas d'association avec des médicaments présentant une toxicité neurologique particulière. Un examen neurologique doit être pratiqué avant chaque administration et périodiquement par la suite.

Chez les patients présentant une dysesthésie pharyngolaryngée aiguë (voir rubrique 4.8) pendant la perfusion ou dans les deux heures qui suivent, l'administration suivante d'oxaliplatine s'effectuera sur une durée de six heures.

Neuropathie périphérique

En cas de survenue de symptômes neurologiques (paresthésies, dysesthésies), l'adaptation recommandée de la dose ultérieure d'oxaliplatine doit être effectuée en fonction de la durée et de la sévérité de ces symptômes :

- Dans le cas où les symptômes durent plus de 7 jours et sont gênants, la dose d'oxaliplatine pour le cycle suivant doit être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement métastatique) ou à 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- Si les paresthésies sans gêne fonctionnelle persistent jusqu'au cycle suivant, la dose d'oxaliplatine pour le cycle suivant doit être réduite de 85 à 65 mg/m² (traitement métastatique) ou à 75 mg/m² (traitement adjuvant).
- Si la paresthésie avec gêne fonctionnelle persiste jusqu'au cycle suivant, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu.
- Lorsqu'une amélioration des symptômes est constatée à la suite de l'interruption du traitement par oxaliplatine, sa reprise pourra être envisagée.

Les patients doivent être informés de la possibilité de persistance des symptômes de neuropathie sensitive périphérique après la fin du traitement. Des paresthésies localisées modérées ou des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles, sont susceptibles de persister jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement adjuvant.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR, également connu sous le nom de SEPR, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) ont été rapportés chez des patients recevant de l'oxaliplatine en association avec une chimiothérapie. Le SLPR est une maladie neurologique rare, réversible et à évolution rapide qui peut comprendre des crises d'épilepsie, une hypertension, des céphalées, des signes de confusion, une cécité et d'autres troubles visuels et neurologiques (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de SLPR est confirmé par imagerie cérébrale, de préférence une IRM (imagerie par résonance magnétique).

Nausées, vomissements, diarrhées, déshydratation et fluctuations hématologiques

La toxicité gastro-intestinale, de type nausées et vomissements, justifie un traitement antiémétique prophylactique et/ou curatif (voir rubrique 4.8).

Une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des diarrhées ou des vomissements sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est associée au 5-FU.

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 rubrique 4.8).

En cas de toxicité hématologique (neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$), l'administration du cycle suivant doit être retardée jusqu'au retour des valeurs hématologiques à des niveaux acceptables. Un hémogramme avec numération différentielle des globules blancs doit être pratiqué avant l'instauration du traitement ainsi qu'avant chaque nouveau cycle de traitement.

Les patients doivent être informés du risque de survenue de diarrhées ou vomissements, d'inflammation des muqueuses ou de stomatite et de neutropénie, après l'administration d'oxaliplatine /5-fluorouracile (5-FU) et pouvoir contacter en urgence leur médecin traitant afin de bénéficier d'une prise en charge adaptée. En cas d'inflammation des muqueuses ou de stomatite avec ou sans neutropénie, l'administration suivante sera reportée jusqu'au rétablissement de l'inflammation ou de la stomatite à un grade inférieur ou égal à 1 et/ou un nombre de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

L'oxaliplatine étant associée au 5-fluorouracile(5-FU) (avec ou sans acide folinique (FA)), les toxicités propres au 5-fluorouracile (5-FU) doivent faire l'objet des modifications de doses habituellement recommandées pour ce produit.

La survenue d'une diarrhée de grade 4, d'une neutropénie de grade 3 ou 4 (neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$), d'une 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 isolée $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ou une température durable $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant plus d'une heure), ou d'une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (plaquettes $< 50 \times 10^9/l$) nécessitera de réduire la dose d'oxaliplatine de 85 à 65 mg/m^2 (traitement métastatique) ou à 75 mg/m^2 (traitement adjuvant), en supplément des réductions de dose de 5-FU requises.

Troubles pulmonaires

Devant l'apparition de symptômes respiratoires inexpliqués, tels qu'une toux non productive, une dyspnée, des râles crépitants ou des infiltrats pulmonaires radiologiques, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu, jusqu'à ce que l'exploration pulmonaire ait éliminé une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.8).

Affections hématologiques

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet secondaire (de fréquence indéterminée) qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

L'administration d'oxaliplatine doit être suspendue aux premiers signes d'anémie hémolytique microangiopathique, 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.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CID) potentiellement mortelle ont été signalés en association avec le traitement par oxaliplatine. En cas de CID, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré (voir rubrique 4.8).

Allongement du QT

Un allongement du QT peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris une torsade de pointe, pouvant entraîner la mort (voir rubrique 4.8). L'intervalle QT doit être surveillé de près régulièrement avant et après l'administration d'oxaliplatine. La prudence est de mise chez les patients présentant des antécédents ou une prédisposition à un allongement du QT, chez ceux qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez ceux qui présentent des déséquilibres électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. En cas d'allongement du QT, le traitement par oxaliplatine doit être arrêté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse potentiellement mortelle ont été rapportés chez des patients traités par oxaliplatine. En cas de douleur musculaire et de gonflement accompagnés de faiblesse, de fièvre ou d'urines foncées, 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 rubriques 4.5 et 4.8).

Ulcère gastro-intestinal/Hémorragie et perforation gastro-intestinales

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

Troubles hépatiques

En cas de résultats anormaux des tests de la fonction hépatique ou d'une hypertension portale qui ne résultent manifestement pas de métastases hépatiques, la possibilité de très rares cas de troubles vasculaires hépatiques induits par le produit devra être prise en compte.

Effets immunosuppresseurs/sensibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques peut engendrer des infections graves ou fatales. Il convient d'éviter de vacciner les patients recevant de l'oxaliplatine avec un vaccin vivant. Les vaccins non vivants ou inactivés peuvent être administrés, néanmoins il est possible que la réponse à ces vaccins soit diminuée.

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 de sexe masculin traités par 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 anti-fertilité potentiellement irréversible.

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

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

Informations sur les excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon. Il peut être utile d'informer les patients suivant un régime pauvre en sodium que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

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

In vitro, aucune variation significative de la fixation de l'oxaliplatine aux protéines plasmatiques n'a été observée avec les produits suivants : érythromycine, salicylates, grisétron, paclitaxel et valproate de sodium.

La prudence est de mise quand le traitement par oxaliplatine est co-administré avec d'autres médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT. En cas d'association avec de tels médicaments, l'intervalle QT doit être surveillé de près (voir rubrique 4.4). La prudence est de mise quand le traitement par oxaliplatine est co-administré avec d'autres médicaments connus pour être liés à la rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

Il convient d'éviter de vacciner les patients recevant de l'oxaliplatine avec un vaccin vivant ou vivant atténué (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. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Dès lors, l'oxaliplatine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

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

Des mesures de contraception appropriées doivent être prises pendant le traitement et après son arrêt pendant 4 mois chez la femme et 6 mois chez l'homme.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets du médicament sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, le traitement par l'oxaliplatine entraînant une augmentation du risque d'étourdissements, de nausées et de vomissements, et d'autres symptômes neurologiques affectant la démarche et l'équilibre, il pourrait influencer de façon mineure ou modérée sur 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 à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents lors de l'association de l'oxaliplatine avec le 5-fluorouracile (5-FU)/acide folinique (FA) sont gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements et inflammation des muqueuses), hématologiques (neutropénie, thrombocytopenie) et neurologiques (neuropathie sensitive périphérique aiguë et cumulée avec la dose). Globalement, ces effets ont été plus fréquents et sévères avec l'oxaliplatine en association avec la combinaison 5-fluorouracile (5-FU)/acide folinique (FA) qu'avec le 5-fluorouracile (5-FU)/acide folinique (FA) seul.

Les fréquences présentées dans le tableau ci-dessous sont issues des études cliniques dans le traitement métastatique et le traitement adjuvant (ayant inclus respectivement 416 et 1 108 patients dans les bras de traitement oxaliplatine + 5-fluorouracile (5-FU)/acide folinique (FA)) et de l'expérience depuis la mise sur le marché.

Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été définies en utilisant les conventions suivantes : 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 ($< 1/10\ 000$), et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

De plus amples informations sont données après le tableau.

Infections et infestations*		
	Très fréquent	Infection
	Fréquent	Rhinites, infections des voies respiratoires supérieures, septicémie neutropénique
	Peu fréquent	Septicémie ²
	Fréquence indéterminée ¹	Choc septique (pouvant être fatal)
Affections hématologiques et du système lymphatique*		
	Très fréquent	Anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
	Rare	Thrombopénie immuno-allergique, anémie hémolytique, coagulation intravasculaire disséminée (CID), potentiellement mortelle ²
	Fréquence indéterminée ¹	Leucémie secondaire, syndrome hémolytique et urémique, pancytopénie auto-immune, pancytopénie
Affections du système immunitaire*		
	Très fréquent	Allergie/réaction allergique ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Anorexie, Hyperglycémie, hypokaliémie, hypernatrémie
	Fréquent	Déshydratation, hypocalcémie
	Peu fréquent	Acidose métabolique
Affections psychiatriques		
	Fréquent	Dépression, insomnie
	Peu fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux*		
	Très fréquent	Neuropathie périphérique sensorielle, troubles sensoriels, dysgueusie, céphalées
	Fréquent	Étourdissements, névrite motrice, méningisme
	Rare	Dysarthrie, syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible (SLPR ou SEPR) ³
	Fréquence indéterminée ¹	Trouble cérébrovasculaire ischémique ou hémorragique, convulsions
Affections oculaires		
	Fréquent	Conjonctivite, troubles visuels
	Rare	Diminution transitoire de l'acuité visuelle, troubles du champ visuel, névrite optique, perte transitoire de la vision (réversible à l'arrêt du traitement)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
	Peu fréquent	Ototoxicité
	Rare	Surdité

Affections cardiaques		
	Fréquence indéterminée ¹	Syndrome coronarien aigu ⁴ , Allongement de l'intervalle QT ⁵
Affections vasculaires		
	Fréquent	Hémorragies, bouffées vasomotrices, thrombose veineuse profonde, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Dyspnée, toux, épistaxis
	Fréquent	Hoquet, embolie pulmonaire
	Rare	Pneumopathie interstitielle, pouvant être fatale, fibrose pulmonaire ³
	Fréquence indéterminée ¹	Laryngospasme, pneumonie et bronchopneumonie (pouvant être fatales)
Affections gastro-intestinales*		
	Très fréquent	Nausées, diarrhées, vomissements, stomatites/mucite, douleurs abdominales, constipation
	Fréquent	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie rectale
	Peu fréquent	Iléus, occlusion intestinale
	Rare	Colites y compris diarrhées à <i>Clostridium difficile</i> , pancréatite
	Fréquence indéterminée ¹	Ischémie intestinale(pouvant être fatale) ³ , ulcère et perforation gastro-intestinaux(pouvant être fatals) ³ , œsophagite
Affections hépatobiliaires		
	Très Rare	Syndrome d'obstruction sinusoidale du foie (également connu sous le nom de maladie veino-occlusive hépatique) ⁶
	Fréquence indéterminée ¹	Hyperplasie nodulaire focale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Troubles cutanés, alopecie
	Fréquent	Exfoliation cutanée (par ex. syndrome main-pied), rash érythémateux, rash, hypersudation, trouble unguéal
	Fréquence indéterminée ¹	Vascularite d'hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très fréquent	Douleur dorsale
	Fréquent	Arthralgies, douleurs osseuses
	Fréquence indéterminée ¹	Rhabdomyolyse (pouvant être fatale) ²
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Hématurie, dysurie, troubles de la miction
	Très rare	Nécrose tubulaire aiguë, néphrite interstitielle aiguë,

		insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fatigue, fièvre ⁷ , asthénie, douleurs, réaction au site d'injection ⁸ , rigidité
Investigations		
	Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques, élévation des phosphatases alcalines dans le sang, élévation de la bilirubine dans le sang, élévation de la lactate déshydrogénase dans le sang, prise de poids (traitement adjuvant)
	Fréquent	Augmentation de la créatinine dans le sang, perte de poids (traitement métastatique)
Blessures, empoisonnement et complications liées à l'intervention		
	Fréquent	Chute
<p>* Voir rubrique détaillée ci-dessous</p> <p>¹ Expérience après la mise sur le marché avec fréquence indéterminée</p> <p>² Allergies/réactions allergiques très fréquentes, survenant principalement pendant la perfusion, parfois mortelles. Les réactions allergiques fréquentes incluent une éruption cutanée, en particulier une urticaire, une conjonctivite et une rhinite. Les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes fréquentes incluent un bronchospasme, un angio-œdème, une hypotension, une sensation de douleur thoracique et un choc anaphylactique. Une hypersensibilité tardive a également été signalée avec l'oxaliplatine des heures, voire des jours, après la perfusion.</p> <p>³ Voir rubrique 4.4</p> <p>⁴ Syndrome coronarien aigu, notamment un infarctus du myocarde, un artériospasme coronarien et une angine de poitrine, chez des patients traités par oxaliplatine en association avec le 5-FU et le bévacizumab.</p> <p>⁵ Un allongement du QT qui peut entraîner des arythmies ventriculaires, y compris une torsade de pointe, pouvant entraîner la mort (voir rubrique 4.4).</p> <p>⁶ Ou manifestations pathologiques en rapport avec ce type d'affection hépatique, incluant pélioïse hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose péricinusoïdale. Les manifestations cliniques potentielles sont une hypertension portale et/ou une augmentation des transaminases.</p> <p>⁷ Fièvre très fréquente, frissons (tremblements), soit d'origine infectieuse (avec ou sans neutropénie fébrile), soit éventuellement liées au mécanisme immunologique.</p> <p>⁸ Des réactions au site d'injection incluant douleur locale, rougeur, gonflement et thrombose ont été signalées. L'extravasation peut également provoquer une douleur locale ainsi qu'une inflammation, pouvant être sévère et entraîner des complications incluant une nécrose, particulièrement lorsque l'oxaliplatine est perfusée par une veine périphérique (voir rubrique 4.4).</p>		

Affections hématologiques et du système lymphatique

Incidence par patient (%), par grade

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

Infections et infestations

Incidence par patients (%)

Oxaliplatine et 5-FU/FA 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique	Traitement adjuvant
	Tous grades	Tous grades
Septicémie (notamment une septicémie et un sepsis neutropénique)	1,5	1,7

Affections du système immunitaire

Incidence des réactions allergiques par patient (en %) et par grade

Oxaliplatine/5-FU/FA 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	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 dose-limitante de l'oxaliplatine est neurologique. Il s'agit d'une neuropathie sensitive périphérique caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchées par le froid. Ces symptômes apparaissent chez près de 95 % des patients traités. La durée de ces symptômes, qui régressent généralement entre les cycles de traitement, s'accroît avec la répétition de ceux-ci.

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

Cette gêne fonctionnelle, qui comprend des difficultés lors de l'exécution de gestes précis, est une conséquence possible de l'atteinte sensorielle. Le risque de survenue de symptômes persistants pour une dose cumulée de 850 mg/m² (soit 10 cycles) est d'environ 10 % et de 20 % pour une dose cumulée de 1 020 mg/m² (soit 12 cycles).

Dans la majorité des cas, les signes neurologiques et la symptomatologie s'améliorent ou se résorbent totalement à l'arrêt du traitement. Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon, 6 mois après l'arrêt du traitement, 87 % de patients n'avaient plus de symptômes ou uniquement des symptômes légers. Après 3 ans de suivi maximum, environ 3 % des patients présentaient soit des paresthésies persistantes localisées d'intensité modérée (2,3 %) soit des paresthésies pouvant interférer 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 caractérisent habituellement par une paresthésie transitoire, une dysesthésie ou une hypoesthésie. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée survient chez 1 % à 2 % des patients et se caractérise par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée ou une sensation d'étouffement sans signe objectif de détresse respiratoire (sans cyanose, ni hypoxie) ou par des laryngospasmes ou bronchospasmes (sans stridor ou sifflement). Bien que des antihistaminiques et des bronchodilatateurs aient été administrés dans ces situations, cette symptomatologie est rapidement réversible, même en l'absence de tout traitement. L'allongement 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, spasme musculaire, contractions musculaires involontaires, myoclonies, trouble de la coordination, démarche anormale, ataxie, trouble de l'équilibre, constriction de la gorge ou de la poitrine, oppression, gêne, douleur. De plus, des atteintes des nerfs crâniens peuvent être associées aux événements mentionnés ci-dessus, ou survenir isolément telles que ptose, diplopie, aphonie, dysphonie, enrouement parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, sensation anormale dans la langue 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 comme une dysarthrie, la disparition des réflexes ostéotendineux et un signe de Lhermitte ont été rapportés lors du traitement par l'oxaliplatine. Des cas isolés de névrites optiques ont été rapportés.

Affections gastro-intestinales

Incidence par patient (en %) et par grade

Oxaliplatine/5FU/FA 85 mg/m² toutes les 2 semaines	Traitement 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
Diarrhées	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Vomissements	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Inflammation des muqueuses/stomatites	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

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

Une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique ou une insuffisance rénale peuvent être

provoqués par des diarrhées/vomissements sévères, notamment en cas d'association de l'oxaliplatine avec le 5-fluorouracile (5FU) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du médicament Pfizer Tunisie.

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 des paramètres hématologiques 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 : L01XA 03

L'oxaliplatine est une substance active antinéoplasique appartenant à une nouvelle classe de composés à base de platine dans laquelle l'atome de platine forme un complexe avec le 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 d'activité cytotoxique *in vitro* et antitumorale *in vivo* dans divers systèmes de modèles tumoraux y compris des modèles de cancer colorectal de l'homme. L'oxaliplatine s'est aussi montrée efficace *in vitro* et *in vivo* dans différents modèles résistants au cisplatine.

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

Mécanisme d'action

Les études sur le mécanisme d'action de l'oxaliplatine, bien que celui-ci ne soit pas totalement élucidé, montrent que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts intra- et inter-brins entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN et causant l'activité cytotoxique et antitumorale.

Chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique, l'efficacité de l'oxaliplatine (85 mg/m² répétée toutes les deux semaines) en association avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/FA) a été rapportée dans trois études cliniques :

- En traitement de première intention, dans l'étude de phase III EFC2962, comparative, en 2 bras, les 420 patients étaient randomisés sur le 5-FU/FA seul (LV5FU2, N=210) ou sur l'association oxaliplatine et 5-FU/FA (FOLFOX4, N=210)

- Chez des patients prétraités, dans l'étude de phase III EFC4584, comparative, en trois bras, les 821 patients réfractaires à l'association irinotécan (CPT-11) + 5-FU/FA, étaient randomisés sur le 5-FU/FA seul (LV5FU2, N=275), l'oxaliplatine en monothérapie (N=275) ou l'association oxaliplatine avec 5-FU/FA (FOLFOX4, N=271)

- Enfin, dans l'étude non contrôlée de phase II EFC2964, des patients réfractaires au 5-FU/FA seul, étaient traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/FA (FOLFOX4, N=57).

Les deux études cliniques randomisées, EFC2962 en première intention et EFC4584 chez des patients prétraités, ont démontré un taux de réponse significativement supérieur et une prolongation de la survie sans progression (SSP)/temps jusqu'à progression (TP) comparé au traitement par 5-FU/FA seul. Dans l'étude EFC4584 réalisée chez des patients prétraités réfractaires, la différence de la médiane de survie globale (SG) entre l'association oxaliplatine et 5-FU/FA n'a pas été statistiquement significative.

Taux de réponse sous FOLFOX4 versus LV5FU2

Taux de réponse % (IC à 95 %)	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Monothérapie
Revue radiologique indépendante Analyse en IdT			
Traitement de première intention EFC2962 Évaluation de la réponse toutes les 8 semaines	22 (16-27).	49 (42-46)	S.O.*
	Valeur P = 0,0001		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires à CPT-11 + 5FU/FA) Évaluation 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 à 5-FU/FA) Évaluation de la réponse toutes les 12 semaines	S.O.*	23 (13-36)	S.O.*

* S.O. : sans objet

Médiane de survie sans progression (SSP) / Médiane de temps jusqu'à progression (TP), FOLFOX4 comparé à LV5FU2

Médiane de SSP/TP,	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine
--------------------	--------	---------	--------------

mois (IC à 95 %) Analyse en IdT avec examen radiologique indépendant			Monothérapie
Traitement de première intention EFC2962 (SSP)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	S.O.*
	Valeur de p, test du log-rank = 0,0003		
Patients prétraités EFC4584 (TP) (réfractaires à CPT-11 + 5FU/FA)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Valeur de p, test du log-rank < 0,0001		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires à 5-FU/FA)	S.O.*	5,1 (3,1-5,7)	S.O.*

S.O. : sans objet

Médiane de survie globale (SG) sous FOLFOX4 versus LV5FU2

SG médiane, mois (IC à 95 %) Revue radiologique indépendante Analyse en IdT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Monothérapie
Traitement de première intention EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	S.O.*
	Valeur de p, test du log rank = 0,12		
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires à CPT-11 + 5FU/FA)	8,8 (7,3-9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
	Valeur de p, test du log rank = 0,09		
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires à 5-FU/FA)	S.O.*	10,8 (9,3-12,8)	S.O.*

S.O. : sans objet

Chez les patients prétraités (EFC4584), initialement symptomatiques, une amélioration significative des symptômes liés à la maladie a été constatée chez une proportion plus élevée de patients traités par oxaliplatine et 5-FU/FA par rapport à ceux traités par 5-FU/FA seul (27,7 % versus 14,6 % p= 0,0033).

Chez les patients non prétraités (EFC2962), il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie entre les deux bras de traitement. Cependant, les scores de qualité de vie étaient généralement meilleurs dans le bras témoin concernant l'état de santé globale et la douleur et moins bons dans le bras oxaliplatine pour les nausées/vomissements.

Dans le cadre du traitement adjuvant, l'étude clinique MOSAÏC de phase III (EFC3313), comparative a randomisé 2 246 patients (899 stade II/B2 de Duke et 1 347 stade III/C de Duke) après résection complète de la tumeur primitive du cancer du côlon sur le 5-FU/FA seul (LV5FU2), N= 1 123 (B2/C = 448/675) et l'association oxaliplatine avec le 5-FU/FA (FOLFOX4), N= 1 123 (B2/C = 451/672).

EFC 3313 - Survie sans maladie à 3 ans (analyse en IdT)* sur la population globale

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

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

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

EFC 3313 - Survie sans maladie à 3 ans (analyse en IdT)* selon les stades de la maladie

Stade du patient	Stade II (B2 de Duke)		Stade III C de Duke	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de 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)
Risque relatif instantané (IC à 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test du log-rank	P = 0,151		P = 0,002	

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

Survie globale (analyse en IdT) :

Au moment de l'analyse de la survie sans maladie à 3 ans, critère principal de l'essai MOSAIC, 85,1 % des patients étaient toujours vivants dans le bras FOLFOX4 versus 83,8 % dans le bras LV5FU2. Cela s'est traduit par une réduction globale du risque de mortalité de 10 % en faveur du groupe FOLFOX4 sans atteindre de signification statistique (rapport de risque instantané = 0,90). Les chiffres étaient de 92,2 % versus 92,4 % dans le sous-groupe de stade II (B2 de Duke) (rapport de risque instantané = 1,01) et de 80,4 % versus 78,1 % dans le sous-groupe de stade III (C de Duke) (rapport de risque instantané = 0,87) pour respectivement FOLFOX4 et LV5FU2.

L'oxaliplatine en monothérapie a été évaluée dans la population pédiatrique dans 2 études de phase I (69 patients) et 2 études de phase II (166 patients). Un total de 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.

L'accumulation dans ces deux études de phase II a été arrêtée en raison de l'absence de réponse de la tumeur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique des composés individuels actifs n'a pas été déterminée. Les paramètres pharmacocinétiques du platine ultrafiltré, c'est-à-dire de l'ensemble des formes de platine non-conjugué, actif et inactif, après perfusion de deux heures de 130 mg/m² d'oxaliplatine répétée toutes les 3 semaines pendant 1 à 5 cycles et de 85 mg/m² d'oxaliplatine répétée toutes les 2 semaines pendant 1 à 3 cycles, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Résumé des paramètres pharmacocinétiques estimés du platine en ultrafiltrat après l'administration de doses multiples de 85 mg/m² d'oxaliplatine toutes les deux semaines ou de 130 mg/m² d'oxaliplatine toutes les trois semaines

Dose	C _{max}	ASC ₀₋₄₈	ASC	t _{1/2α}	t _{1/2β}	t _{1/2γ}	V _{ss}	CL
	µg/ml	µg.h/ml	µg.h/ml	h	h	h	l	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 d'ASC₀₋₄₈ et de C_{max} ont été déterminées sur le cycle 3 (85 mg/m²) ou sur le cycle 5 (130 mg/m²).

Les valeurs moyennes d'ASC, V_{ss} et CL ont été déterminées sur le cycle 1.

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

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

Distribution

Au terme d'une perfusion de 2 heures, 15 % du platine administré sont retrouvés dans la circulation systémique, les 85 % restant étant rapidement distribués dans les tissus ou éliminés dans les urines. La fixation irréversible aux hématies et dans le plasma est à l'origine, dans ces milieux, de demi-vies proches du temps de renouvellement naturel des hématies et de l'albumine sérique. Aucune accumulation du platine n'a été observée dans l'ultrafiltrat de plasma après la perfusion de 85 mg/m² toutes les deux semaines ou de 130 mg/m² toutes les trois semaines et un état d'équilibre a été atteint au cycle 1 dans ce milieu. La variabilité interpatient et intrapatient est généralement faible.

Biotransformation

In vitro, la biotransformation est considérée résulter d'une dégradation non enzymatique et aucun métabolisme du cycle diamino-cyclohexane (DACH) médié par le cytochrome P450 n'a été mis en évidence.

L'oxaliplatine subit une biotransformation importante chez les patients, et c'est pourquoi on n'a pas détecté de substance active sous une forme intacte dans l'ultrafiltrat de plasma à la fin de la perfusion de 2 heures. Plusieurs produits cytotoxiques de biotransformation comprenant les formes monochloro, dichloro et diaquo-DACH-platine, ont été trouvés dans la circulation systémique, accompagnés d'un certain nombre de conjugués inactifs à des moments ultérieurs.

Élimination

Le platine est principalement excrété dans l'urine, sa clairance intervenant essentiellement dans les 48 heures suivant l'administration.

Au 5^e jour, environ 54 % de la dose totale était retrouvée dans les urines et < 3 % dans les fèces.

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'élimination 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 (ClCr > 80 ml/min, n=12) et chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (ClCr = 50 à 80 ml/min, n=13) et modérée (ClCr = 30 à 49 ml/min, n=11), et à une dose de 65 mg/m² chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min, n=5). L'exposition médiane était de 9, 4, 6 et 3 cycles, respectivement, et les données PK au cycle 1 ont été obtenues chez 11, 13, 10 et 4 patients respectivement.

Il y a eu une augmentation dans l'ultrafiltrat de plasma (PUF) de l'aire sous la courbe (ASC) du platine, de l'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 : l'estimation ponctuelle (IC à 90 %) des ratios moyens estimés par statut de la fonction rénale normale versus une fonction rénale normale pour l'ASC/dose était de 1,36 (1,08, 1,71), 2,34 (1,82, 3,01) et 4,81 (3,49, 6,64) pour les patients souffrant respectivement d'une insuffisance rénale légère et 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 platine dans le PUF a été respectivement de 0,74 (0,59, 0,92), 0,43 (0,33, 0,55) et 0,21 (0,15, 0,29) et le Vss était respectivement de 0,52 (0,41, 0,65), 0,73 (0,59, 0,91) et 0,27 (0,20, 0,36) pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère respectivement.

La clairance corporelle totale du platine dans le PUF a donc été réduite respectivement de 26 % chez des patients avec insuffisance rénale légère, de 57 % chez les patients avec insuffisance rénale modérée et de 79 % en cas d'insuffisance rénale sévère et ceci comparé aux patients ayant une fonction normale.

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

Il y a eu une augmentation de la demi-vie bêta du platine dans le PUF avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale principalement dans le groupe d'insuffisance rénale sévère.

Malgré le petit nombre de patients souffrant de dysfonction rénale sévère, ces données sont préoccupantes chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et doivent être prises en compte lors de la prescription d'oxaliplatine chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les organes cibles identifiés dans les espèces utilisées en préclinique (souris, rat, chien et/ou singe) dans les études à dose unique et à doses répétées comprenaient

la moelle osseuse, l'appareil digestif, les reins, les testicules, le système nerveux et le cœur. Les toxicités sur les organes cibles chez l'animal sont cohérentes avec celles observées avec les autres médicaments à base de platine et les autres médicaments cytotoxiques qui endommagent l'ADN, utilisés dans le traitement des cancers chez l'homme à l'exception des effets au niveau du cœur. Les effets sur le cœur, comprenant des anomalies électrophysiologiques avec une fibrillation ventriculaire létale, n'ont été observés que chez le chien. La cardiotoxicité est considérée comme spécifique au chien non seulement car elle n'a été observée que chez le chien, mais également parce que les doses similaires aux doses entraînant une cardiotoxicité létale chez le chien (150 mg/m²) ont été bien tolérées chez l'homme. Les études précliniques effectuées sur des neurones sensitifs de rat suggèrent que les symptômes neurosensoriels aigus dus à l'oxaliplatine pourraient être reliés à une interaction avec les canaux sodiques voltage-dépendants.

L'oxaliplatine est mutagène et clastogène sur des cellules de mammifère et a montré une toxicité embryo-fœtale chez le rat. Bien qu'aucune étude du pouvoir carcinogène n'ait été réalisée, l'oxaliplatine est considérée comme étant probablement carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables
Acide tartrique
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce produit pharmaceutique ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. L'oxaliplatine peut être co-administrée avec de l'acide folinique par une tubulure de perfusion en Y.

- NE PAS mélanger à des solutions ou des médicaments alcalins, en particulier les préparations de 5-fluorouracile et d'acide folinique contenant du trométamol en tant qu'excipient et des sels de trométamol d'autres produits pharmaceutiques. Les solutions et médicaments alcalins altèrent de façon défavorable 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 (tels que les chlorures de calcium, potassium ou sodium).
- NE PAS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium.
- NE PAS mélanger à d'autres médicaments dans la même poche ou la même tubulure de perfusion (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant l'administration simultanée avec l'acide folinique).

6.3 Durée de conservation

Médicament dans le conditionnement d'origine : 18 mois.

Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions transparentes sans particule peuvent être utilisées.

Après dilution dans une solution de glucose à 5 %, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation est démontrée pendant 24 heures de +2 °C à +8 °C et pendant 6 heures à +25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la préparation pour perfusion doit être utilisée immédiatement.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 25 °C.

Médicament dans le conditionnement d'origine : conserver le flacon dans la boîte extérieure afin de le garder à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

1 flacon de solution à diluer de 10 ml (verre incolore de type I avec ou sans manchon Onco-Tain) avec bouchon en élastomère et capsule amovible.

1 flacon de solution à diluer de 20 ml (verre incolore de type I avec ou sans manchon Onco-Tain) avec bouchon en élastomère et capsule amovible.

Taille de l'emballage : 1 flacon par boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Instructions sur la manipulation

La manipulation de cet agent 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 d'agents cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et formé 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 politique hospitalière. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, manger ou 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, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.

Les excréments et les vomissements doivent être manipulés avec précaution.

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

Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet. Voir rubrique « Élimination des déchets » ci-après.

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

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

Précautions particulières d'administration

- NE JAMAIS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium.
- NE JAMAIS administrer non dilué.
- Seule une solution de glucose à 5 % pour perfusion doit être utilisée pour la dilution. NE PAS diluer pour la perfusion avec des solutions contenant du chlorure ou du chlorure de sodium.
- NE JAMAIS mélanger avec d'autres médicaments dans la même poche de perfusion ou administrer simultanément par la même ligne de perfusion.
- NE PAS mélanger à des solutions ou à des médicaments alcalins, en particulier le 5-fluorouracile, les préparations d'acide folinique contenant du trométamol en tant qu'excipient et les sels de trométamol d'autres médicaments. Les solutions et médicaments alcalins altèrent de façon défavorable la stabilité de l'oxaliplatine.

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

Une perfusion intraveineuse d'oxaliplatine à 85 mg/m² dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % est administrée en même temps qu'une perfusion intraveineuse d'acide folinique dans une solution de glucose à 5 %, pendant 2 à 6 heures, en utilisant une tubulure de perfusion en Y placée juste avant le site d'injection.

Ces deux médicaments ne doivent **pas** être mélangés dans la même poche de perfusion. L'acide folinique ne doit pas contenir de trométamol en tant qu'excipient et doit être seulement dilué dans une solution de glucose à 5 % isotonique, jamais dans des solutions alcalines ou des solutions contenant du chlorure ou du chlorure de sodium.

Instructions pour l'utilisation avec du 5-fluorouracile (5-FU)

L'oxaliplatine doit toujours être administrée avant les fluoropyrimidines : c'est-à-dire le 5-fluorouracile (5-FU). Après l'administration de l'oxaliplatine, rincer la tubulure et administrer ensuite le 5-fluorouracile (5-FU).

Pour des renseignements supplémentaires sur les médicaments associés à l'oxaliplatine, voir le résumé des caractéristiques du produit du fabricant correspondant.

Solution à diluer pour perfusion

Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions transparentes sans particule peuvent être utilisées. Le médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution à diluer non utilisée doit être éliminée.

Dilution pour perfusion intraveineuse

Prélever la quantité nécessaire de la solution à diluer à partir du ou des flacons et ensuite diluer avec 250 à 500 ml de solution de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration d'oxaliplatine comprise entre 0,2 mg/ml et 0,7 mg/ml. L'intervalle de concentration pour lequel la stabilité physico-chimique de l'oxaliplatine a été démontrée se situe entre 0,2 mg/ml et 1,3 mg/ml.

Administrer par perfusion intraveineuse.

Après dilution dans une solution de glucose à 5 %, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et pendant 6 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution de perfusion doit être utilisée immédiatement.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions transparentes sans particule peuvent être utilisées.

Le médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

La compatibilité de la solution pour perfusion d'oxaliplatine a été testée avec des kits d'administration types à base de PVC.

Perfusion

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

L'oxaliplatine diluée dans 250 à 500 ml d'une solution de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration supérieure ou égale à 0,2 mg/ml **doit** être perfusée par voie veineuse périphérique ou par voie veineuse centrale sur une durée de 2 à 6 heures. Lorsque l'oxaliplatine est administrée avec du 5-fluorouracile(5-FU), la perfusion d'oxaliplatine doit précéder celle de 5-fluorouracile (5-FU).

Élimination des déchets

Tout produit pharmaceutique non utilisé ainsi que le matériel utilisé pour la dilution et l'administration doivent être détruits conformément aux procédures classiques hospitalières relatives aux agents cytotoxiques et suivant les dispositions législatives locales sur l'élimination des déchets toxiques.

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

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa Warwickshire
CV31 3RW
Royaume-Uni

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

Oxaliplatine Hospira 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

1 flacon de solution à diluer de 10 ml: **13613011H**

1 flacon de solution à diluer de 20 ml: **13613012H**

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

Date de première autorisation: 19 Juillet 2010

Date du dernier renouvellement: 19 Juillet 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2020

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.