

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**OXALIPLATINE KABI 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oxaliplatine ..... 5 mg

Pour 1 ml de solution à diluer pour perfusion

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 et incolore.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

L'oxaliplatine en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) est indiqué dans :

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

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

RESERVE A L'ADULTE

La dose recommandée de l'oxaliplatine en traitement adjuvant est de 85 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse répétée toutes les deux semaines pendant 12 cycles (6 mois).

La dose recommandée de l'oxaliplatine dans le traitement des cancers métastatiques colorectaux est de 85 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse répétée toutes les deux semaines jusqu'à la progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

La dose sera ajustée en fonction de la tolérance (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 administré en perfusion I.V. 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 0,7 mg/ml ; 0,7 mg/ml correspond à la concentration la plus élevée observée en pratique clinique pour une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine.

L'oxaliplatine a été, le plus souvent, administré 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 a été utilisé.

## **Populations à risque**

### Insuffisants rénaux

L'oxaliplatine ne doit pas être administré chez les insuffisants rénaux sévères (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale, la dose recommandée de l'oxaliplatine est de 85 mg/m<sup>2</sup> (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Insuffisants hépatiques

Dans une étude de phase I incluant des patients avec divers degrés d'insuffisance hépatique, la fréquence et la sévérité des affections hépato-biliaires sont apparues reliées à la progression de la maladie et aux anomalies initiales de la fonction hépatique. Lors du développement clinique, aucun ajustement de la dose n'a été effectué chez les patients présentant des anomalies des fonctions hépatiques.

### Sujets âgés

Il n'a pas été observé d'aggravation de la toxicité sévère de l'oxaliplatine utilisé seul ou en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) chez les sujets de plus de 65 ans. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'oxaliplatine chez l'enfant. L'efficacité de l'oxaliplatine administré seul chez l'enfant 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 dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5% (50 mg/ml), afin d'obtenir une concentration supérieure ou égale à 0,2 mg/ml, doit être perfusé par voie veineuse centrale ou par voie veineuse périphérique sur une durée de 2 à 6 heures et toujours préalablement au 5-fluorouracile (5-FU).

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

## **Modalités de manipulation**

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

## **4.3. Contre-indications**

L'oxaliplatine est contre-indiqué chez les patients :

- ayant un antécédent connu d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1,
- qui allaitent,
- présentant une insuffisance médullaire avant le premier cycle de traitement (neutrophiles  $<2 \times 10^9/L$  et/ou 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  $<30$  ml/min) (voir rubrique 5.2).

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'utilisation de l'oxaliplatine doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et l'oxaliplatine doit être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.
--

### Insuffisants rénaux

Les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance particulière et la dose doit être ajustée en fonction de la toxicité (voir rubrique 5.2).

### Réactions d'hypersensibilité

Une surveillance particulière doit être assurée chez les patients ayant des antécédents de manifestations allergiques à d'autres produits contenant du platine. En cas d'apparition de manifestations à type anaphylactique, interrompre immédiatement la perfusion et entreprendre un traitement symptomatique approprié. La ré-administration d'oxaliplatine chez ces patients est contre-indiquée. Des réactions croisées, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les produits contenant du platine.

En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique local habituel entrepris.

### 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 ayant présenté des dysesthésies pharyngolaryngées aiguës (voir rubrique 4.8) durant ou dans les heures suivant une perfusion de deux heures, l'administration ultérieure d'oxaliplatine s'effectuera sur une durée de six heures.

### Neuropathie périphérique

En cas de survenue de symptômes neurologiques (paresthésies, dysesthésies), l'adaptation recommandée de la dose 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 douloureux, la dose d'oxaliplatine pour le cycle suivant doit être réduite de 85 à 65 mg/m<sup>2</sup> (traitement métastatique) ou à 75 mg/m<sup>2</sup> (traitement adjuvant),
- si les paresthésies sans gêne fonctionnelle persistent jusqu'au cycle suivant, la dose d'oxaliplatine doit être réduite de 85 à 65 mg/m<sup>2</sup> (traitement métastatique) ou à 75 mg/m<sup>2</sup> (traitement adjuvant),
- si les paresthésies avec gêne fonctionnelle persistent 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 neuropathies périphériques sensibles après la fin du traitement. Des paresthésies localisées modérées ou des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles, sont susceptibles de persister plus de 3 ans après l'arrêt du traitement adjuvant.

### Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (SLPR)

Des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (ou syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)) ont été rapportés chez des patients traités par oxaliplatine en association avec la chimiothérapie, SLPR est rare, réversible, se caractérise par une évolution neurologique rapide, qui peut inclure des crises d'épilepsie, de l'hypertension, des céphalées, des confusions, une cécité et d'autres troubles visuels ou neurologiques (voir rubrique 4.8).

L'imagerie cérébrale, préférablement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) confirme le diagnostic de SLPR.

### Nausée, vomissement, diarrhée, déshydratation et atteintes hématologiques

La toxicité digestive de l'oxaliplatine, 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 et/ou des vomissements sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (5-FU).

Des cas d'ischémie intestinale, incluant des cas d'évolution 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 d'atteinte hématologique (neutrophiles  $<1,5 \times 10^9/L$  ou plaquettes  $<50 \times 10^9/L$ ), retarder l'administration du cycle suivant jusqu'au retour à des valeurs acceptables. Un hémogramme doit être pratiqué avant initiation d'un traitement par l'oxaliplatine ainsi qu'avant chaque nouveau cycle.

Les effets myélosuppresseifs peuvent s'ajouter à ceux de la chimiothérapie concomitante. Les patients atteints de myélosuppression sévère sont à haut risque de développer des complications infectieuses. Des cas de sepsis, de sepsis neutropénique et de choc septique (incluant des cas d'issue 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 informés du risque de survenue de diarrhées/vomissements, de mucites/stomatites et de neutropénie, après l'administration d'oxaliplatine et de 5-fluorouracile (5-FU), et pouvoir contacter en urgence leur médecin traitant afin de bénéficier d'une prise en charge adaptée.

En cas de survenue de mucites/stomatites avec ou sans neutropénie, l'administration suivante sera reportée jusqu'à la récupération des mucites/stomatites à un grade inférieur ou égal à 1 et/ou un taux de neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ .

L'oxaliplatine étant associé au 5-fluorouracile (5-FU) (avec ou sans acide folinique (AF)), 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  $<1 \times 10^9/L$ ), d'une 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  $> 38.3^\circ C$  ou une température  $> 38^\circ C$  persistant pendant plus d'une heure), ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$ ), nécessitera, en plus de l'adaptation de la dose de 5-fluorouracile (5-FU), de réduire la dose d'oxaliplatine de 85 à 65 mg/m<sup>2</sup> (traitement métastatique) ou à 75 mg/m<sup>2</sup> (traitement adjuvant).

#### Troubles respiratoires

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 (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'évolution 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). Les patients présentant des conditions prédisposant à des CIVD telles qu'une infection, un sepsis...doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

#### 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, potentiellement 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 rubriques 4.5 et 4.8).

#### Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez les patients traités avec l'oxaliplatine, incluant des cas d'évolution 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 rubriques 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, potentiellement fatale. En cas d'ulcère gastrointestinal, le traitement par oxaliplatine doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 4.8).

#### Effets immunosuppresseurs/Susceptibilité accrue aux infections

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

#### 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.

#### Contraception chez les hommes et les femmes en âge de procréer

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

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

#### Fertilité chez les hommes et les femmes

Les hommes doivent être conseillés sur la conservation de sperme préalablement au traitement, l'oxaliplatine pouvant entraîner une infertilité qui peut être irréversible (voir rubrique 4.6).

#### Autres mises en garde :

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

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

Chez des patients ayant reçu une dose unique de 85 mg/m<sup>2</sup> 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*, aucun déplacement significatif de la fixation aux protéines plasmatiques de l'oxaliplatine n'a été observé avec les produits suivants : érythromycine, salicylés, granisétron, paclitaxel, 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).

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

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Contraception chez les hommes et les femmes en âge de procréer**

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

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

### **Grossesse**

Aucune information sur la sécurité d'emploi de l'oxaliplatine n'est à ce jour disponible chez la femme enceinte.

Une toxicité sur la reproduction a été observée lors d'études effectuées chez l'animal. En conséquence, l'oxaliplatine est déconseillé durant la grossesse et chez la femme en âge de procréer ne prenant pas de mesures contraceptives.

L'administration de l'oxaliplatine ne doit être envisagée qu'après avoir précisément informé la patiente du risque pour le fœtus et avec son consentement.

### **Allaitement**

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

### **Fertilité chez les hommes et les femmes**

L'oxaliplatine peut entraîner une infertilité. Les hommes doivent être conseillés sur la conservation de sperme préalablement au traitement, l'oxaliplatine pouvant entraîner une infertilité qui peut être irréversible (voir rubrique 4.4).

Après un traitement par l'oxaliplatine, il est conseillé aux patients qui envisagent une grossesse de demander une consultation en génétique.

## **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 entraînant une augmentation du risque d'étourdissements, de nausées et de vomissements, et d'autres symptômes neurologiques affectant la démarche et l'équilibre, pourrait influencer de façon mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles visuels, notamment perte passagère de la vision (réversible à l'arrêt du traitement) peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Par conséquent, les patients doivent être prévenus de ces possibles effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de tolérance**

Les événements indésirables les plus fréquents lors de l'association d'oxaliplatine avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) sont gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements et mucites), hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et neurologiques (neuropathie périphérique sensitive aiguë et dose-cumulative).

Globalement, ces événements indésirables ont été plus fréquents et sévères avec l'oxaliplatine en association avec 5-FU/AF qu'avec 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 métastatique et le traitement adjuvant (ayant inclus respectivement 416 et 1108 patients dans le bras oxaliplatine + 5-FU/AF) et de l'expérience depuis la mise sur le marché.

Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été définies en utilisant les critères suivants : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ), et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

De plus amples informations sont données après le tableau.

Fréquence Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Infections et infestations*</b>	Infection	Rhinites Infection des voies respiratoires supérieures Sepsis neutropénique	Sepsis+	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique*</b>	Anémie Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie	Neutropénie fébrile		Thrombopénie immunoallergique Anémie hémolytique
<b>Affections du système immunitaire*</b>	Allergie/réactions allergiques++			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition*</b>	Anorexie Hyperglycémie Hypokaliémie Hypernatrémie	Déshydratation Hypocalcémie	Acidose métabolique	
<b>Affections psychiatriques</b>		Dépression Insomnie	Nervosité	
<b>Affections du système nerveux*</b>	Neuropathie périphérique sensitive Troubles sensitifs Altération du goût Céphalées	Etourdissements Névrite motrice Meningisme		Dysarthrie Syndrome de leuco- encéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (voir rubrique 4.4)
<b>Affections oculaires</b>		Conjonctivite Troubles visuels		Baisse transitoire de l'acuité visuelle Troubles du champ visuel Névrite optique Perte passagère de la vision, réversible à l'arrêt du traitement
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Ototoxicité	Surdité
<b>Affections cardiaques</b>				
<b>Affections vasculaires</b>		Hémorragies Bouffées vasomotrices Thrombophlébite profonde Hypertension		
<b>Affections respiratoires,</b>	Dyspnée Toux Epistaxis	Hoquet Embolie pulmonaire		Pneumopathie interstitielle,

Fréquence Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
thoraciques et médiastinales				d'évolution parfois fatale Fibrose pulmonaire**
<b>Affections gastro- intestinales*</b>	Nausées Diarrhées Vomissements Stomatites / Mucites Douleurs abdominales Constipation	Dyspepsie Reflux gastro- œsophagien Hémorragies gastro- intestinales Rectorragies	Iléus Obstruction intestinale	Colites incluant des diarrhées à <i>clostridium difficile</i> Pancréatites
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Troubles cutanés Alopécie	Exfoliation cutanée (c'est- à-dire syndrome main- pied) Rash érythémateux Rash Hypersudation Trouble des phanères		
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>	Douleurs dorsales	Arthralgies Douleurs osseuses		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Hématurie Dysurie Mictions fréquentes et anormales		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue Fièvre+++ Asthénie Douleur Réaction au site d'injection****			
<b>Investigations</b>	Elévation des enzymes hépatiques Elévation des phosphatases alcalines Elévation de la bilirubine Elévation de la LDH Prise de poids (traitement adjuvant)	Elévation de la créatinine Perte de poids (traitement métastatique)		
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		Chute		

\* Voir rubrique détaillée ci-dessous.

\*\* Voir rubrique 4.4.

+ Sepsis neutropéniques fréquents, incluant des cas d'issue fatale.

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

+++ Fièvres très fréquentes, frissons, soit d'origine infectieuse (avec ou sans neutropénie fébrile), soit isolées d'origine immunologique.

\*\*\*\* Réaction au site d'injection incluant douleur locale, rougeur, gonflement et thrombose. 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 perfusé par voie veineuse périphérique (voir rubrique 4.4).

## Description de certains effets indésirables

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m <sup>2</sup> toutes les 2 semaines	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	82,2	3	<1	75,6	0,7	0,1
Neutropénie	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
Thrombopénie	71,6	4	<1	77,4	1,5	0,2
Neutropénie fébrile	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

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

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

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

- Syndrome hémolytique urémique.
- Pancytopénie auto-immune.
- Pancytopénie
- Leucémie secondaire

### Infections et infestations

Incidence par patient (%)

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m <sup>2</sup> toutes les 2 semaines	Traitement métastatique Tous grades	Traitement adjuvant Tous grades
Sepsis (incluant sepsis neutropénique)	1,5	1,7

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

- Choc septique, incluant des cas d'issue fatale.

### Affections du système immunitaire

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

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m <sup>2</sup> toutes les 2 semaines	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réactions allergiques / allergies	9,1	1	< 1	10,3	2,3	0,6

### Affection du système nerveux

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

La survenue de douleurs 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 des gestes fins, est une conséquence possible de l'atteinte sensitive. Le risque de survenue de symptômes persistants pour une dose cumulée de 850 mg/m<sup>2</sup> (soit 10 cycles) est d'environ 10%, de 20% pour une dose cumulée de 1020 mg/m<sup>2</sup> (soit 12 cycles).

Dans la majorité des cas, les signes neurologiques et la symptomatologie s'améliorent ou se résolvent totalement à l'arrêt du traitement.

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon, 6 mois après l'arrêt du traitement, 87% des patients n'ont plus de symptômes ou que des symptômes modérés. Après plus de 3 ans de suivi, environ 3% des patients présentent 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 des paresthésies transitoires, des dysesthésies ou hypoesthésies. 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 / sensation de suffocation sans signe objectif de détresse respiratoire (sans cyanose, ni hypoxie) ou par des laryngospasmes ou des 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 dans les cycles suivants 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, spasmes musculaires, 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 ou survenir isolément tel que ptose des paupières, diplopie, aphonie, dysphonie, enrouement parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, dysesthésie linguale ou une dysarthrie parfois décrite comme une aphasie, une névralgie du trijumeau, douleur faciale, 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 de traitement par l'oxaliplatine. Des cas isolés de névrites optiques ont été rapportés.

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

- Convulsion.
- Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique

### Affections 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, potentiellement fatales (voir rubrique 4.4).
- 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 bévaccizumab.

### **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 associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m <sup>2</sup> 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
Mucites/stomatites	39,9	4	< 1	42,1	2,8	0,1

Un traitement préventif et/ou curatif avec des agents antiémétiques puissants est indiqué.

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 et/ou des vomissements sévères, notamment 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'évolution fatale (voir rubrique 4.4).
- Ulcère gastrointestinal et perforation d'ulcère gastrointestinal, potentiellement fatals (voir rubrique 4.4).
- Œsophagite.

### **Affections hépatobiliaires**

Très rares (≤ 1/10 000) :

- Syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, également connu sous le nom de maladie veino-occlusive hépatique, ou anomalies histologiques en rapport avec ce type de syndrome, incluant péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose péricinusoïdale. Les manifestations cliniques peuvent se traduire par une hypertension portale et/ou une augmentation des transaminases.

Fréquence indéterminée :

Hyperplasie nodulaire focale.

### **Affections musculo-squelettiques, et systémiques**

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

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

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Très rares (≤ 1/10 000) :

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

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Expérience depuis la mise sur le marché de fréquence indéterminée :

- Vascularite d'hypersensibilité.

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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**

#### **Symptômes :**

Il n'y a pas d'antidote connu à l'oxaliplatine. En cas de surdosage, une exacerbation des effets indésirables peut être attendue.

#### **Prise en charge :**

Une surveillance hématologique doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique des autres toxicités.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : autres antinéoplasiques, composés à base de platine, code ATC : L01XA03.**

Mécanisme d'action

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique, appartenant à une nouvelle classe de platine dans laquelle l'atome de platine est complexé avec un 1,2-diaminocyclohexane ("DACH") et un groupe oxalate. L'oxaliplatine est un énantiomère unique, (SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-kN, KN'] [ethanediato(2-)-kO1, KO2] platine.

L'oxaliplatine présente un large spectre d'activité cytotoxique *in vitro* et antitumoral *in vivo* dans divers systèmes de modèles tumoraux y compris des modèles de cancer colorectal de l'homme.

L'oxaliplatine s'est aussi montré efficace, *in vitro* et *in vivo*, dans différentes lignées résistant au cisplatine.

Une action cytotoxique synergique avec le 5-fluorouracile (5-FU) a été mise en évidence *in vitro* et *in vivo*.

Les études sur le mécanisme d'action, 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, cause de l'activité cytotoxique et antitumorale.

Efficacité clinique et tolérance

Chez les patients avec un cancer colorectal métastatique, l'efficacité d'oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup> répété toutes les deux semaines) en association avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/acide folinique (5-FU/AF)) a été rapportée dans trois études cliniques :

- en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, dans l'étude de phase III EFC2962, comparative, en 2 bras, 420 patients étaient randomisés entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2, N=210) et l'association oxaliplatine/5-FU/AF (FOLFOX4, N=210),
- chez les patients prétraités, dans l'étude de phase III EFC4584, comparative, en 3 bras, 821 patients, réfractaires à l'association irinotecan (CPT-11) +5-FU/AF, étaient randomisés entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2, N=275), l'oxaliplatine en monothérapie (N=275) et l'association oxaliplatine avec 5-FU/AF (FOLFOX4, N=271),
- enfin, dans l'étude non contrôlée de phase II EFC2964, les patients, réfractaires au 5-FU/acide folinique seul, étaient traités par l'association oxaliplatine/5-FU/AF (FOLFOX4, N=57).

Les deux études cliniques randomisées, EFC2962 en 1<sup>ère</sup> ligne et EFC4584 chez les patients prétraités, ont démontré un taux de réponse significativement supérieur et une prolongation de la survie sans progression (PFS)/temps jusqu'à progression (TTP) comparé au traitement 5-FU/AF seul.

Dans l'étude EFC4584 réalisées chez des patients prétraités réfractaires, la différence de la médiane de survie globale (SG) n'a pas été statistiquement significative entre l'association oxaliplatine et 5-FU/AF.

#### Taux de réponse sous FOLFOX4 contre LV5FU2

Taux de réponse, % (IC 95%) Revue radiologique indépendante Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Seul
<b>Traitement en 1<sup>ère</sup> ligne</b> EFC2962 Evaluation de la réponse toutes les 8 semaines	22 (16-27)	49 (42-56)	NA
	P = 0,0001		
<b>Patients prétraités</b> EFC4584 (réfractaires au CPT-11 associé au 5-FU/acide folinique)	0.7 (0,0-2,7)	11.1 (7,6-15,5)	1.1 (0,2-3,2)
Evaluation de la réponse toutes les 6 semaines	P < 0,0001		
<b>Patients prétraités</b> EFC2964 (réfractaires au 5-FU/acide folinique) Evaluation de la réponse toutes les 12 semaines	NA	23 (13-36)	NA

NA : Non applicable

#### **Médiane de survie sans progression (PFS) / Médiane de temps jusqu'à progression (TTP) FOLFOX4 contre LV5FU2**

Médiane de PFS/TTP, mois (IC 95%) Revue radiologique indépendante Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Seul
<b>Traitement en 1<sup>ère</sup> ligne</b> EFC2962 (PFS)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	NA
	Log-rank P= 0,0003		
<b>Patients prétraités</b> EFC4584 (TTP) (réfractaires au CPT-11 associé au 5-FU/acide folinique)	2,6 (1,8-2,9)	5,3 (4,7-6,1)	2,1 (1,6-2,7)
	Log-rank P< 0,0001		
<b>Patients prétraités</b> EFC2964 (réfractaires au 5-FU/acide folinique)	NA	5,1 (3,1-5,7)	NA

NA : Non applicable

#### **Médiane de survie globale (SG) sous FOLFOX4 versus LV5FU2**

Médiane de survie globale, mois (IC 95%) Analyse en ITT	LV5FU2	FOLFOX4	Oxaliplatine Seul
Traitement en 1 <sup>ère</sup> ligne EFC2962	14,7 (13,0-18,2)	16,2 (14,7-18,2)	NA
Log-rank P = 0,12			
Patients prétraités EFC4584 (réfractaires au CPT-11 associé au 5-FU/acide folinique)	8,8 (7,3 – 9,3)	9,9 (9,1-10,5)	8,1 (7,2-8,7)
Log-rank P = 0.09			
Patients prétraités EFC2964 (réfractaires au 5-FU/acide folinique)	NA	10,8 (9,3-12,8)	NA

NA : Non applicable

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/5-FU/AF par rapport à ceux traités par 5-FU/AF seul (27,7 % contre 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 groupes de traitement.

Cependant, les scores de qualité de vie étaient généralement meilleurs dans le groupe contrôle concernant l'état de santé globale et la douleur et moins bons dans le groupe oxaliplatine pour les nausées/vomissements.

Dans le cadre du traitement adjuvant, l'étude clinique MOSAIC de phase III EFC3313, comparative, 2246 patients étaient randomisés (899 stade II/B2 de Dukes et 1347 stade III/C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale du cancer du côlon entre le 5-FU/AF seul (LV5FU2, N=1123 (stade B2/C=448/675)) et l'association oxaliplatine avec le 5-FU/AF (FOLFOX4, N=1123 (stade B2/C=451/672)).

#### EFC3313 - Survie sans maladie à 3 ans (analyse en ITT)\* sur la population globale

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

\*suivi médian à 44,2 mois (tous les patients suivi au moins 3 ans)

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

#### EFC3313 - Survie sans maladie à 3 ans (analyse en ITT)\* selon les stades de la maladie

Stade du patient	Stade II B2 de Dukes)		Stade III (C de Dukes)	
	LV5FU2	FOLFOX4	LV5FU2	FOLFOX4
Pourcentage de survie sans maladie à 3 ans (IC 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)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,79 (0,57-1,09)		0,75 (0,62-0,90)	
Test log rank stratifié	P=0,151		P=0,002	

\*suivi médian à 44,2 mois (tous les patients suivi au moins 3 ans)

#### Survie globale (analyse en ITT) :

Au moment de l'analyse de la survie sans maladie à 3 ans, critère principal de l'étude MOSAIC, 85,1% des patients étaient toujours vivants dans le bras FOLFOX4 versus 83,8% dans le bras LV5FU2. Cela se traduit par une réduction globale du risque de mortalité de 10% en faveur du FOLFOX4 sans atteindre la significativité statistique (hazard ratio=0,90).

Les chiffres sont de 92,2% versus 92,4% dans le sous-groupe du stade II (B2 de Dukes) (hazard ratio=1,01) et de 80,4% versus 78,1% dans le sous-groupe du stade III (C de Dukes) (hazard ratio=0,87) respectivement pour FOLFOX4 et LVFU2.

### Population pédiatrique

L'oxaliplatine administré seul a été évalué chez l'enfant dans 2 études de phase 1 (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 bien traités. L'efficacité de l'oxaliplatine administré seul, dans la population traitée n'a pas été établie.

Le recrutement de ces 2 études de phase II a été arrêté en raison de l'absence de réponse de la tumeur.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

Les propriétés pharmacocinétiques des différents métabolites actifs n'ont pas été déterminées. 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/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine répétée toutes les 3 semaines pendant 1 à 5 cycles et de 85 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine répétée toutes les 2 semaines pendant 1 à 3 cycles, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Résumé des paramètres pharmacocinétiques du platine ultrafiltré estimé en ultrafiltrat après l'administration de doses multiples de 85 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine répétées toutes les 2 semaines ou de 130 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine répétées toutes les 3 semaines**

Dose	C <sub>max</sub> µg/mL	AUC <sub>0-48</sub> µg.h/mL	AUC µg.h/mL	t <sub>1/2α</sub> h	t <sub>1/2β</sub> h	t <sub>1/2γ</sub> h	V <sub>ss</sub> L	CL L/h
<b>85 mg/m<sup>2</sup></b>								
Moyenne	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DS	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
<b>130 mg/m<sup>2</sup></b>								
Moyenne	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DS	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Valeurs moyennes AUC<sub>0-48</sub> et C<sub>max</sub> calculées sur le cycle 3 (85 mg/m<sup>2</sup>) ou sur le cycle 5 (130 mg/m<sup>2</sup>).

Valeurs moyennes AUC, V<sub>ss</sub>, CL, et CL<sub>R0-48</sub> calculées sur le cycle 1.

Valeurs C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> et CL calculées par une analyse non compartimentale.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, et t<sub>1/2γ</sub>: calculés par une analyse compartimentale (cycles 1-3 combinés).

Au terme d'une perfusion de 2 h, 15% du platine administré sont retrouvés dans la circulation systémique, les 85% restants 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 le plasma ultrafiltré après la perfusion de 85 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines ou de 130 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines et un état d'équilibre a été atteint au cycle 1 dans ce milieu; la variabilité inter- et intra-individuelle est, en général, faible.

### Biotransformation

*In vitro*, les métabolites résultent d'une dégradation non enzymatique et aucune biotransformation du cycle diaminocyclohexane (DACH) médiée par le cytochrome P450 n'a été mise en évidence.

L'oxaliplatine est fortement métabolisé chez l'homme; la substance active intacte n'est pas détectable dans le plasma ultrafiltré à la fin d'une perfusion de 2 h. Plusieurs métabolites cytotoxiques comprenant les formes monochloro-, dichloro- et diaquo-DACH platine, et à des temps plus tardifs, un nombre de métabolites inactivés ont été identifiés dans la circulation systémique.

### Élimination

Le platine est éliminé principalement dans les urines, la clairance étant prédominante dans les 48 heures suivant l'administration.

Au 5ème jour, environ 54% de la dose est retrouvée dans les urines et moins de 3% dans les fèces.

### Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

L'effet de l'insuffisance rénale sur la biodisponibilité de l'oxaliplatine a été étudié chez des patients ayant des degrés variables d'insuffisance rénale. L'oxaliplatine a été administré à une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> dans le groupe témoin ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 mL/min, n = 12) et chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine = 50 à 80 mL/min, n = 13) et modérée (clairance de la créatinine = 30 à 49 mL/min, n = 11) et à une dose de 65 mg/m<sup>2</sup> chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min, n = 5).

L'exposition médiane était de 9, 4, 6, et 3 cycles, respectivement, et les données pharmacocinétiques au cycle 1 ont été obtenues dans les groupes 11, 13, 10 et 4 patients respectivement.

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

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

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

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

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les organes cibles identifiés dans les espèces utilisées en préclinique (souris, rat, chien et/ou singe) dans des 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 similaires à celles observées avec les autres médicaments à base de platine et les autres cytotoxiques, qui interagissent avec l'ADN, utilisés dans le traitement des cancers chez l'homme sauf 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 aussi parce que les doses similaires aux doses létales chez le chien (150 mg/m<sup>2</sup>) ont été bien tolérées chez l'homme. Les études précliniques effectuées sur des neurones sensitifs de rats suggèrent que les symptômes neurosensoriels aigus dus à l'oxaliplatine pourraient être reliés à une interaction avec les canaux Na<sup>+</sup> voltages -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 considéré comme étant probablement carcinogène.

## **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 la même tubulure de perfusion. Selon les instructions pour l'utilisation décrites dans la rubrique 6.6, l'oxaliplatine peut être co-administré avec de l'acide folinique via une tubulure de perfusion en Y.

- NE PAS mélanger à des médicaments ou des solutions alcalines, 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 (voir rubrique 6.6).
- NE PAS diluer l'oxaliplatine avec des solutions salines ou d'autres solutions contenant des ions chlorure (incluant les chlorures de calcium, potassium ou sodium).
- 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).
- NE PAS utiliser de matériel d'injection contenant de l'aluminium ;

## 6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après dilution dans du glucose à 5% (50 mg/ml), la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48 heures au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) ou entre +15°C et +25°C à l'abri de la lumière.

Toutefois, du point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée 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 comprise entre +2°C et +8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon à une température inférieure à 25°C dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée, voir rubrique 6.3.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml, 20 ml de solution à diluer en flacon (verre incolore) avec bouchon (chlorobutyle ou caoutchouc revêtu de bromobutyl) de type flip-off avec ou sans suremballage protecteur ; boîte de 1.

40 ml de solution à diluer en flacon de 50 ml (verre incolore) avec bouchon (chlorobutyle ou caoutchouc revêtu de bromobutyl) de type flip-off avec ou sans suremballage protecteur ; boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Comme pour tout agent potentiellement toxique, l'oxaliplatine doit être manipulé et préparé avec précaution.

### Instructions concernant la manipulation

La manipulation de ce cytotoxique par un 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 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 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, calot, 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 les vomissures doivent être manipulés avec précaution.

Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des 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 Elimination des déchets).

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

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

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/18 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

#### **Précautions particulières d'administration**

- NE JAMAIS employer de matériel d'injection contenant de l'aluminium.
- NE JAMAIS administrer non dilué.
- Seule une solution de glucose à 5% (50 mg/ml) 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 médicaments ou à des solutions alcalines, en particulier le 5-fluorouracile (5-FU), les préparations d'acide folinique (AF) contenant du trométamol en tant qu'excipient et les sels de trométamol d'autres substances actives. Les solutions et médicaments alcalins altèrent de façon défavorable la stabilité de l'oxaliplatine

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

Une perfusion intraveineuse d'oxaliplatine à 85 mg/m<sup>2</sup> dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5% (50 mg/ml) est administrée en même temps qu'une perfusion IV d'acide folinique dans une solution de glucose à 5% (50 mg/ml), pendant 2 à 6 heures, en utilisant une tubulure de perfusion en Y placée juste avant le site d'injection.

Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion. L'acide folinique (AF) ne doit pas contenir du trométamol en tant qu'excipient et doit seulement être dilué dans une solution de glucose à 5% (50 mg/ml) 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 devra toujours être administré avant les fluoropyrimidines, c'est-à-dire le 5-fluorouracile (5-FU).**

Après l'administration d'oxaliplatine, rincer la tubulure et ensuite administrer le 5-fluorouracile (5-FU).

Pour une information supplémentaire sur les médicaments combinés avec l'oxaliplatine, voir le RCP du fabricant correspondant.

#### **Solution à diluer pour perfusion**

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

Le médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution à diluer, non utilisée doit être éliminée (voir rubrique « Elimination des déchets » ci-après).

#### **Dilution pour perfusion intraveineuse**

Retirer la quantité nécessaire de la solution à diluer à partir du flacon et ensuite diluer avec 250 à 500 ml de solution de glucose à 5% (50 mg/ml) 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 2,0 mg/ml.

Administrer par perfusion intraveineuse.

Après dilution dans du glucose à 5%, la stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 48 heures entre +2°C et +8°C ou entre +15°C et +25°C à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, la préparation pour perfusion doit être utilisée 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 normalement dépasser 24 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques dûment contrôlées et validées.

Procéder à une vérification visuelle avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule doivent être utilisées.

Le médicament doit être utilisé en une seule fois. Toute solution non utilisée doit être éliminée (voir rubrique « Elimination des déchets » ci-après).

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

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

#### **Perfusion**

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

L'oxaliplatine dilué dans 250 à 500 ml de solution de glucose à 5% (50 mg/ml) afin d'obtenir une concentration supérieure à 0,2 mg/ml doit être perfusé soit par voie veineuse périphérique, soit par voie veineuse centrale sur une durée de 2 à 6 heures. Lorsque l'oxaliplatine est administré avec du 5-fluorouracile (5-FU), la perfusion d'oxaliplatine doit précéder celle de 5-fluorouracile (5-FU).

#### **Elimination des déchets**

Tout produit 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 suivant les dispositions législatives en vigueur sur l'élimination des déchets toxiques.

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

### **FRESENIUS KABI FRANCE**

5, PLACE DU MARIVEL  
92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 575 927 3 8 : 10 ml de solution à diluer en flacon (verre) avec suremballage protecteur ; boîte de 1.
- 34009 575 929 6 7 : 20 ml de solution à diluer en flacon (verre) avec suremballage protecteur ; boîte de 1.
- 34009 580 366 6 8 : 40 ml de solution à diluer en flacon (verre) avec suremballage protecteur ; boîte de 1.

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

27/08/2009 – 27/08/2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

25/04/2024

---

### **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.