

EFFETS INDÉSIRABLES**OXALIPLATINE**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 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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	Fréquence indéterminée
Infections et infestation	Infection	Rhinite Infection des voies respiratoires supérieures Sepsis neutropénie	Sepsis+		
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Anémie Neutropénie Thrombopénie Leucopénie Lymphopénie	Neutropénie fébrile		Thrombopénie immunoallergique Anémie hémolytique	Pancytopénie auto-immune
Affections du système immunitaire*	Allergie/réactions allergiques++				
Troubles du métabolisme et de la nutrition*	Anorexie Hyperglycémie Hypokaliémie Hypernatrémie	Déshydratation	Acidose métabolique		
Affections psychiatriques		Dépression Insomnie	Nervosité		
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive Troubles sensitifs Altération du goût Céphalées	Etourdissements Névrite motrice Ménigisme		Dysarthrie Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (rubrique 4.4)	
Affections oculaires		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	
Affections de			Ototoxicité	Surdité	

Fréquence Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
l'oreille et du labyrinthe					
Affections vasculaires		Hémorragies Bouffées vasomotrices Thrombophlébite profonde Hypertension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux Epistaxis	Hoquet Embolie pulmonaire		Pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale Fibrose pulmonaire**	
Affections gastro- intestinales*	Nausées Diarrhées Vomissements Stomatites /Mucites Douleurs abdominales Constipation	Dyspepsie Reflux gastro- œsophagien Hémorragies gastro- intestinales Rectorragies	Iléus Obstruction intestinale	Colites incluant des diarrhées à clostridium difficile pancréatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Troubles cutanés Alopécie	Exfoliation cutanée (c'est-à- dire syndrome main-pied) Rash érythémateux Rash Hypersudation Troubles des phanères			Vascularie d'hypersensibilité
Affections musculo- squelettiques, et systémiques	Douleurs dorsales	Arthralgies Douleurs osseuses			
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie Dysurie Mictions fréquentes et anormales			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Fièvre ⁺⁺⁺ Asthénie Douleur Réaction au site d'injection ⁺⁺⁺				
Investigations	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)			

* Voir rubrique détaillée ci-dessous.

**[Voir rubrique 4.4](#)

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

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

***Fièvres très fréquentes, 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 ² 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

Infections et infestations

Incidence par patient (%)

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m ² 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 ² 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 de gestes précis, est une conséquence possible de l'atteinte sensitive. 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 1020 mg/m² (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 soient des paresthésies persistantes localisées d'intensité modérée (2,3 %) soient 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 d'étouffement sans signe objectif de détresse respiratoire (sans cyanose, ni hypoxie) ou par 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 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, dysesthesie 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 oxaliplatine. Des cas isolés de névrites optiques ont été rapportés.

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

Convulsion.

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).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Laryngospasme

Affections gastro-intestinales

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 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).

Affections hépatobiliaires

Très rare (< 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 périsinusoidale. Les manifestations cliniques peuvent se traduire par une hypertension portale et/ou une augmentation des transaminases.

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 rare (< 1/10 000) :

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

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 : www.ansm.sante.fr.

