

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **Pr TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE**

**Solution pour injection –  
5 mg/mL**

**Concentré stérile pour perfusion intraveineuse  
doit être dilué avant l'emploi**

**Norme Teva**

**Antinéoplasique**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de rédaction : 11 septembre 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 164514

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>14</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>31</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>32</b>
<b>SURDOSAGE .....</b>	<b>38</b>
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
<b>CONSERVATION ET STABILITÉ .....</b>	<b>42</b>
<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRE DE MANIPULATION .....</b>	<b>42</b>
<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>42</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>43</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>43</b>
<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>57</b>
<b>TOXICOLOGIE .....</b>	<b>60</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>66</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>68</b>

# PrTEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE

**Solution pour injection –  
5 mg/mL**

**Concentré stérile pour perfusion intraveineuse  
doit être dilué avant l'emploi**

**Norme Teva**

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Perfusion intraveineuse	<b>Solution aqueuse</b> 50 mg/10 mL, 100 mg/20 mL et 200 mg/40 mL	Eau pour injection et lactose monohydraté

(Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE (oxaliplatine) en combinaison avec le 5-fluorouracile et la leucovorine (5-FU/LV) en perfusion est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement d'appoint du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Duke) après résection complète de la tumeur primitive. L'homologation de cette indication repose sur des données ayant démontré une amélioration de la survie sans maladie. Les données sur la survie au bout de 6 ans montrent une amélioration quantitative de la survie globale;
- Traitement du cancer colorectal métastatique.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Bien que cela n'ait pas donné lieu à une différence statistiquement significative, les cas de fatigue, de déshydratation, de diarrhée, de leucopénie et de syncope observés chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV qui n'avaient pas reçu de traitement du cancer colorectal métastatique au préalable ont été plus nombreux chez ceux de ≥ 65 ans (99 patients sur 279) que chez ceux de < 65 ans. Les doses initiales étaient les mêmes dans les deux groupes d'âge. Lors de l'essai sur le traitement d'appoint du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopénie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients de ≥ 65 ans ayant reçu cette combinaison médicamenteuse (393 patients sur 1108) que chez les patients de < 65 ans, mais, dans ce cas non plus, la différence n'était pas statistiquement significative. Quant aux résultats obtenus au cours de cet essai relativement aux bienfaits de l'oxaliplatine sur la survie sans maladie (SSM) des patients de ≥ 65 ans, ils n'étaient pas concluants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Enfants (≤ 22 ans) :** TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE n'est pas indiqué chez les enfants. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie n'a pas été établie chez les enfants porteurs de tumeurs solides (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## CONTRE-INDICATIONS

L'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Antécédents d'allergie connue à l'oxaliplatine, à d'autres dérivés du platine, à l'un ou l'autre des ingrédients de cette préparation ou aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la présente monographie de produit.
- Allaitement
- Grossesse
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ $Cl_{Cr}$ ] < 30 mL/min)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin qui connaît bien l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.**
- **Réactions anaphylactiques** – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et Système cardiovasculaire.
- **Système cardiovasculaire** – Prolongation de l'intervalle QT et torsades de pointes (y compris des cas mortels) – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire.
- **Appareil digestif** – Ulcère duodénal, hémorragie duodénale, perforation duodénale et ischémie intestinale (y compris des cas mortels) – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif.
- **Hépatotoxicité** – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique.
- **Appareil locomoteur** – Rhabdomyolyse (y compris des cas mortels) – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur.
- **Dépression médullaire – Neutropénie/neutropénie fébrile et thrombocytopénie.** Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie.
- **Sepsie (y compris des cas mortels).** Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et infestations.
- **Neuropathie – Troubles sensoriels et moteurs** – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles du système nerveux.
- **Appareil respiratoire – Des cas de pneumopathie interstitielle (y compris des cas mortels) ont été signalés avec l'emploi d'oxaliplatine** – Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, et EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament

observés au cours des essais cliniques, Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux.

### **Généralités**

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE ne doit pas être administré par voie intrapéritonéale (voie d'administration non approuvée), sans quoi une hémorragie péritonéale pourrait survenir (voir RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT, Voie d'administration).

Les effets de l'oxaliplatine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Toutefois, TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE augmente le risque d'étourdissements, de nausées et de vomissements, et des troubles de la démarche et de l'équilibre d'origine neurologique peuvent avoir une incidence sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Des cas d'anomalies visuelles, notamment de cécité passagère (réversible à l'arrêt du traitement), ont été signalés par suite de l'administration d'oxaliplatine (voir Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles oculaires). Des épisodes de cécité temporaire de quelques secondes ou quelques minutes peuvent survenir à répétition pendant la période (habituellement de quelques heures ou quelques jours) où se manifeste l'effet indésirable. Par conséquent, les patients doivent être mis en garde contre l'effet potentiel de ces manifestations sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

### **Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène**

L'oxaliplatine s'est révélé mutagène et clastogène lors d'épreuves *in vitro* et *in vivo* sur des cellules mammaliennes. Le potentiel tératogène de l'oxaliplatine s'est manifesté par la mort d'embryons, par une diminution du poids des fœtus et par un retard de l'ossification chez les descendants de rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 12 mg/m<sup>2</sup>/jour. Cette dose quotidienne équivaut à environ un sixième de la dose recommandée chez l'être humain. Des composés apparentés possédant un mode d'action et une génotoxicité semblables ont été signalés comme étant tératogènes. TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut augmenter le risque d'anomalies génétiques ou de malformations fœtales, aussi est-il contre-indiqué durant la grossesse. Quant aux hommes, ils doivent être informés de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement ainsi qu'au cours des six mois qui suivent son interruption. Étant donné que TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut abolir définitivement la fécondité, on conseille aux hommes de s'informer sur la collecte et la conservation d'échantillons de sperme avant l'amorce du traitement par ce médicament (voir TOXICOLOGIE).

L'éventuel pouvoir carcinogène de l'oxaliplatine n'a fait l'objet d'aucune étude, mais, comme cet agent possède des effets génotoxiques, on devrait le considérer comme carcinogène chez l'être humain et tenir compte de cette possibilité dans l'évaluation des risques et des bienfaits de son emploi comme traitement d'appoint.

### **Système cardiovasculaire**

Des cas de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été signalés. La prolongation de l'intervalle QT peut entraîner une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires, torsades de pointes comprises, ce qui peut être mortel. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients qui ont des antécédents de prolongation de l'intervalle QT ou une prédisposition à ce phénomène, chez ceux qui prennent des médicaments connus pour le prolonger ou chez ceux qui présentent un déséquilibre électrolytique, comme une hypokaliémie, une hypocalcémie ou une hypomagnésémie. En cas de prolongation de l'intervalle QT, le traitement par l'oxaliplatine doit être interrompu (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'innocuité cardiaque de l'oxaliplatine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique formelle et les données précliniques sont quant à elles limitées. Aucune épreuve standard n'a été effectuée sur l'hERG ni sur les fibres de Purkinje. Une toxicité cardiaque a été observée chez le chien (voir TOXICOLOGIE). Aucune étude clinique formelle n'a examiné l'effet de l'oxaliplatine sur l'intervalle QT. L'effet de l'administration combinée d'oxaliplatine et d'antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (utilisés comme prémédication lors des études cliniques) sur l'intervalle QTc n'a pas été évalué formellement. Tout patient qui présente une réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou 4, accompagnée d'une instabilité hémodynamique (p. ex. bradycardie, tachycardie, hypotension, hypertension) doit être surveillé par ECG.

### **Appareil digestif**

La toxicité gastro-intestinale, qui se manifeste par des nausées et des vomissements, justifie l'administration d'un traitement antiémétique préventif ou thérapeutique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Certains troubles, tels qu'une déshydratation, un iléus, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et même une altération de la fonction rénale, peuvent être associés à des vomissements ou à une diarrhée graves, en particulier si l'oxaliplatine est administré avec du 5-FU. De rares cas de colite, y compris une diarrhée attribuable à *Clostridium difficile*, ont été observés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Les patients doivent être dûment informés du risque de diarrhée ou de vomissements consécutifs à l'administration d'un traitement combiné comprenant TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et du 5-FU, de sorte qu'ils puissent communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir des soins appropriés, le cas échéant (voir la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire plus loin).

Des cas d'ischémie intestinale, dont certains ont mené au décès, ont été signalés avec le traitement par l'oxaliplatine. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompu, et des mesures appropriées doivent être prises (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut causer un ulcère duodéal et entraîner d'éventuelles complications, comme une hémorragie ou une perforation duodénales, qui peuvent être mortelles. En cas d'ulcère duodéal, le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompu, et des mesures appropriées doivent être prises (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

### **Hématologie**

Les patients doivent être dûment informés du risque de neutropénie consécutive à l'administration d'un traitement combiné comprenant TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et du 5-FU, de sorte qu'ils puissent communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir des soins appropriés, le cas échéant (voir la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire plus loin). Des cas de neutropénie fébrile (dont certains ont mené au décès) ont été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament – Troubles sanguins et troubles du système lymphatique). Si une neutropénie ou une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/L$ , une seule mesure de la température de  $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$  ou une température continue de  $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$  pendant plus d'une heure) se produit, le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompu jusqu'à l'amélioration ou la disparition des symptômes, et la dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être réduite au cours des cycles suivants, en plus de toute réduction de la dose de 5-FU requise (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La thrombocytopénie est une manifestation que l'on observe couramment lorsqu'on administre l'oxaliplatine avec d'autres agents anticancéreux, mais le risque d'hémorragie de grade 3 ou 4 est faible (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Une anémie, se présentant dans de rares cas sous la forme d'un syndrome hémolytique et urémique, peut également survenir.

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet secondaire potentiellement mortel, aussi le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit-il être interrompu dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute rapide du taux d'hémoglobine avec thrombocytopénie concomitante ou une augmentation du taux de bilirubine sérique, de créatinine sérique, d'azote uréique du sang ou de lactate déshydrogénase (LDH). Il se pourrait que l'insuffisance rénale ne soit pas réversible à l'arrêt du traitement et qu'une dialyse soit nécessaire.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), dont certains mortels, ont été signalés en association avec le traitement par l'oxaliplatine. En cas de CIVD, l'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Tous les patients recevant TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doivent subir des épreuves régulières de la fonction hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés lors d'études cliniques au cours desquelles les patients ont reçu TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE avec l'association 5-FU/LV (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, ainsi que les tableaux IV, VI et IX sur les « effets indésirables hépatiques »). Dans le cadre d'un traitement d'appoint, l'élévation des enzymes hépatiques (tous grades confondus : 57 % p/r à 34 %) et des phosphatases alcalines (tous grades confondus : 42 % p/r à 20 %) a été plus fréquente dans le groupe FOLFOX4 que dans le groupe sous 5-FU/LV. La possibilité de troubles vasculaires hépatiques doit être envisagée en cas de résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique ou d'hypertension portale ne résultant manifestement pas de la présence de métastases hépatiques, et des examens doivent être effectués au besoin. Certaines données indiquent que l'oxaliplatine peut causer un syndrome d'obstruction sinusoidale — affection appelée également *maladie veino-occlusive du foie* — se manifestant à la biopsie hépatique sous forme de péliose, d'hyperplasie nodulaire régénérative et de fibrose périsinusoidale. La documentation médicale fait état d'un cas d'insuffisance hépatique mortelle survenue par suite de la résection de métastases hépatiques chez un patient qui avait reçu de l'oxaliplatine avant l'intervention chirurgicale (voir les références suivantes : Rubbia-Brandt 2004, Vauthey 2006, Hewes 2007, Tisman 2004 et Schouten van der Velden 2006). De très rares cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite, de même que de rares cas de pancréatite, ont été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

### **Système immunitaire**

Hypersensibilité, réactions anaphylactiques et réactions allergiques ont été associées à l'emploi d'oxaliplatine. La fréquence des réactions de grade 3 ou 4 s'est élevée à 2 % – 3 % dans l'ensemble des études cliniques. Certains cas d'anaphylaxie, signalés durant la période de pharmacovigilance, se sont soldés par le décès. Ces réactions allergiques, qui peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration d'oxaliplatine, comprennent les manifestations suivantes : éruptions cutanées, urticaire, érythème, prurit, laryngospasme et, dans de rares cas, bronchospasme et hypotension. Des réactions allergiques peuvent survenir durant n'importe quel cycle de traitement. L'apparition de symptômes d'allergie doit être surveillée chez tout patient qui a des antécédents de réaction allergique aux dérivés du platine. Si TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE entraîne une réaction de type anaphylactique, il faut interrompre la perfusion sur-le-champ et amorcer un traitement symptomatique approprié. Ces réactions peuvent généralement être traitées par l'administration d'épinéphrine, de corticostéroïdes ou d'antihistaminiques. La reprise du traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est contre-indiquée (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes).

### **Infections et infestations**

Des cas, parfois mortels, de sepsie, de sepsie neutropénique et de choc septique ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'oxaliplatine. Si l'un de ces événements se produit, le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompu.

### **Appareil locomoteur**

Des cas de rhabdomyolyse, dont certains ont entraîné le décès, ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'oxaliplatine. En cas de douleur musculaire et d'œdème associés à de la faiblesse, de la fièvre ou des urines foncées, le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompu. Des mesures appropriées doivent être prises si la rhabdomyolyse est confirmée. L'administration concomitante de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et de médicaments associés à la rhabdomyolyse commande la prudence (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Neurologie**

L'oxaliplatine est constamment associé à deux types de neuropathie, décrits ci-dessous.

**1) Une neuropathie périphérique sensorielle réversible aiguë (signalée chez 85 % à 95 % des patients) peut survenir à la fin de la perfusion de 2 heures d'oxaliplatine ou au cours des 2 jours qui suivent. En général, les symptômes disparaissent entre les cycles, mais ils réapparaissent fréquemment au cours des cycles ultérieurs.** Les symptômes peuvent être déclenchés ou exacerbés par une exposition à des températures basses ou par le contact avec un objet froid. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoires touchant les mains, les pieds, la région péribuccale ou la gorge. D'autres symptômes ont occasionnellement été observés qui comprennent une sensation anormale dans la langue, de la dysarthrie, de la douleur oculaire et une sensation de serrement dans la gorge ou la poitrine. Ont également été signalés des symptômes moteurs aigus, notamment un spasme des mâchoires, des spasmes musculaires, des contractions musculaires involontaires, un ptosis, une paralysie des cordes vocales et un dysfonctionnement des nerfs crâniens. Une neuropathie aiguë (tous grades confondus) a été observée chez 58 % des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique recevant de l'oxaliplatine en combinaison avec le 5-FU/LV, mais celle-ci n'a atteint le grade 3 ou 4 que chez 4 % d'entre eux. Une neurotoxicité aiguë a été observée lors d'un cycle ou l'autre chez environ un tiers des patients.

Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée (de grade 3 ou 4) caractérisé par une sensation subjective de dysphagie ou de dyspnée et par l'impression de suffoquer sans toutefois qu'aucun signe de détresse respiratoire (absence de cyanose et d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme ne soit présent (absence de stridor et de respiration sifflante) s'observe chez 1 % à 2 % des patients. Une dysesthésie pharyngolaryngée (tous grades confondus) a été signalée chez au plus 38 % des patients. Étant donné que les températures basses peuvent déclencher ou exacerber les symptômes neurologiques aigus, il faut éviter l'application de glaçons (en prophylaxie de la mucosité) pendant la perfusion de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

**2) Une neuropathie périphérique sensorielle persistante peut survenir, qui se caractérise par une paresthésie, une dysesthésie et/ou une hypoesthésie pouvant comprendre une altération de la proprioception et entraînant de la difficulté à accomplir les activités de la vie quotidienne (AVQ) — par exemple celles qui demandent des mouvements fins, comme écrire ou boutonner ses vêtements — et à marcher.**

Lors d'un autre essai clinique mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne a été évaluée. Les altérations les plus fréquentes des habiletés (observées chez au plus 23 % des patients) étaient liées à des difficultés à accomplir des activités ou des mouvements fins, tels que boutonner ses vêtements ou faire glisser une fermeture Éclair, écrire et coudre, reconnaître des pièces de monnaie ou des clés ou remplir un verre. La capacité d'accomplir d'autres activités, telles que monter ou descendre des marches, marcher dans l'obscurité et utiliser des pédales de voiture, était aussi affectée. L'altération des habiletés a été observée 3 mois après le dernier traitement.

Durant l'essai sur le traitement d'appoint du cancer du côlon, la neuropathie a été évaluée au moyen d'un module préinscrit dérivé de la section consacrée à la fonction neurosensorielle des critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (NCI). Les définitions étaient les suivantes.

<b>Grade</b>	<b>Définition</b>
0	Absence d'altération
1	Paresthésie légère, abolition des réflexes tendineux profonds
2	Perte sensorielle objective légère ou modérée, paresthésie modérée
3	Perte sensorielle objective ou paresthésie graves entraînant une gêne fonctionnelle

La fréquence de neuropathie sensorielle a été de 92 % (tous grades confondus) et de 13 % (grade 3) chez les patients qui recevaient le médicament en traitement d'appoint. L'apparition de la neuropathie de grade 3 est survenue en moyenne au 9<sup>e</sup> cycle de traitement [médiane]. Lors du suivi de 28 jours après le dernier cycle, 60 % de tous les patients présentaient un certain degré de neuropathie (grade 1 – 40 %; grade 2 – 16 %; grade 3 – 5 %), proportion qui a diminué à 21 % après 18 mois (grade 1 – 17 %; grade 2 – 3 %; grade 3 – 1 %). Lors du suivi de 48 mois, les taux de neuropathie s'établissaient comme suit : grade 0 – 62 %; grade 1 – 9 %; grade 2 – 2 %; grade 3 – 0,5 %; non évaluable – 26,5 %. Ces résultats suggèrent qu'après l'arrêt du traitement, la neuropathie sensorielle peut se rétablir partiellement ou complètement au fil du temps. Dans certains cas cependant, une aggravation des symptômes a été signalée plusieurs années après la fin du traitement d'appoint.

Les répercussions à long terme de la neuropathie sont difficiles à évaluer et doivent être dûment prises en considération dans l'évaluation des risques et des bienfaits du traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE.

Durant les études sur le cancer colorectal métastatique, la neuropathie a été évaluée au moyen d'une échelle de neurotoxicité spécifique de l'étude, différente de l'échelle des CTC du NCI. Les définitions étaient les suivantes.

<b>Grade</b>	<b>Définition</b>
1	Résolution des symptômes et absence de gêne fonctionnelle
2	Perturbation du fonctionnement sans incidence sur l'accomplissement des activités quotidiennes
3	Douleur ou gêne fonctionnelle nuisant à l'accomplissement des activités

	quotidiennes
4	Gêne persistante invalidante ou pouvant mettre la vie en danger

Chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence de neuropathie tous grades confondus a été de 82 % et celle de neuropathie de grade 3 ou 4, de 19 %. Chez les patients ayant reçu un traitement préalable, les valeurs correspondantes étaient de 79 % et de 11 %. Le risque de neuropathie sensorielle périphérique dépend de la dose cumulative d'oxaliplatine administrée. Chez certains patients, ces symptômes peuvent s'atténuer après l'interruption du traitement.

La neurotoxicité périphérique sensorielle associée à TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier si cet agent est administré avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique spécifique (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes, la section EFFETS INDÉSIRABLES et la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire ci-après). On ignore pour l'instant les facteurs de risque qui prédisposent davantage certains patients à la neuropathie.

Des cas de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR; également appelée *syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible* [SEPR]) ont été signalés avec l'emploi de dérivés du platine et de traitements combinés comprenant de l'oxaliplatine. La symptomatologie de la LEPR comprend des céphalées, une altération de l'état mental, des convulsions, des troubles visuels allant d'une vue brouillée à la cécité, le tout associé ou non à une hypertension (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La confirmation du diagnostic de LEPR repose sur les résultats d'épreuves d'imagerie cérébrale (voir RÉFÉRENCES).

En cas de LEPR, on recommande d'interrompre l'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et de prendre en charge toute hypertension éventuelle. On ignore si la reprise du traitement chez les patients ayant présenté une LEPR par suite de l'administration d'oxaliplatine comporte un danger ou non.

Des études de conduction nerveuse ont été effectuées au début d'un essai clinique ainsi qu'après 12 cycles de traitement par l'oxaliplatine administré à raison de 85 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines, ou à la fin du traitement chez les patients ayant mis fin plus tôt à leur participation. Les résultats ont montré une diminution intéressante surtout l'amplitude du potentiel d'action sensoriel (PAS) et, dans une moindre mesure, l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé. L'ampleur de la variation du PAS a augmenté en proportion de la gravité de la neuropathie périphérique sensorielle (NPS), selon l'appréciation clinique réalisée au moyen de l'échelle neurologique spécifique de l'oxaliplatine pour l'évaluation de la NPS.

### **Appareil respiratoire**

L'oxaliplatine a été associé à des cas peu fréquents de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie interstitielle (< 1 % des patients ayant participé aux études). Lors de l'essai sur le traitement d'appoint du cancer du côlon, la fréquence combinée de toux et de dyspnée observée dans le groupe sous oxaliplatine plus 5-FU/LV et dans le groupe recevant uniquement l'association 5-FU/LV en perfusion a été respectivement de 7 % et 5 % (tous grades confondus) et de 0,8 % et 0,1 % (grades 3 et 4). Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer

colorectal métastatique, la fréquence combinée de toux, de dyspnée et d'hypoxie s'est élevée à 43 % (tous grades confondus) et 7 % (grades 3 et 4) dans le groupe sous oxaliplatine plus 5-FU/LV, tandis que les valeurs correspondantes dans le groupe sous irinotécan plus 5-FU/LV ont été respectivement de 32 % et 5 %. Chez les patients ayant reçu un traitement préalable, la fréquence combinée de toux, de dyspnée et d'hypoxie a été de 30 % (tous grades confondus) et de 5 % (grades 3 et 4) chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV, tandis que chez les patients n'ayant reçu que l'association 5-FU/LV, les valeurs correspondantes s'établissaient respectivement à 21 % et 2 %. Un cas de pneumonie à éosinophiles mortelle a été signalé chez un patient ayant reçu de l'oxaliplatine en combinaison avec d'autres agents anticancéreux dans le cadre d'une étude.

L'apparition de symptômes respiratoires inexplicables, comme une toux non productive, une dyspnée, des râles crépitants ou un infiltrat pulmonaire visible à la radiographie, commande l'interruption du traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE jusqu'à ce qu'une exploration pulmonaire plus poussée permette d'écarter l'existence d'une pneumopathie interstitielle (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes et EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de pneumopathie interstitielle mortelle ont été signalés après la commercialisation du produit.

### **Peau**

En cas d'extravasation, la perfusion de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique local doit être amorcé. La survenue d'une extravasation peut causer une douleur et une inflammation localisées potentiellement graves et susceptibles d'entraîner des complications, telles qu'une nécrose et une réaction au point d'injection, se manifestant entre autres par une rougeur, un œdème et de la douleur. Des cas de nécrose tissulaire consécutive à l'extravasation d'oxaliplatine ont été rapportés dans la documentation médicale (voir De Lemos, 2005, sous RÉFÉRENCES).

### **Populations et cas particuliers**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Bien que cela n'ait pas donné lieu à une différence statistiquement significative, les cas de fatigue, de déshydratation, de diarrhée, de leucopénie et de syncope observés chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV qui n'avaient pas reçu de traitement du cancer colorectal métastatique au préalable ont été plus nombreux chez ceux de ≥ 65 ans (99 patients sur 279) que chez ceux de < 65 ans. Les doses initiales étaient les mêmes dans les deux groupes d'âge. Lors de l'essai sur le traitement d'appoint du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopénie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients de ≥ 65 ans ayant reçu cette combinaison médicamenteuse (393 patients sur 1108) que chez les patients de < 65 ans, mais dans ce cas aussi la différence n'était pas statistiquement significative.

**Enfants (≤ 22 ans) :** L'emploi d'oxaliplatine en monothérapie a été évalué chez les enfants lors de deux études de phase I (69 patients) et deux études de phase II (166 patients). Au total, 235 enfants (de 7 mois à 22 ans) porteurs de tumeurs solides ont été traités, mais l'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie n'a pas été établie dans cette population. Compte tenu de l'absence de réponse tumorale, on a mis fin à l'admission des patients dans les deux essais de phase II (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

**Grossesse :** À ce jour, on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE chez la femme enceinte. Selon les résultats d'études précliniques, l'administration d'oxaliplatine aux doses thérapeutiques recommandées est susceptible d'entraîner la mort du fœtus humain ou de causer des effets tératogènes chez ce dernier. L'emploi de ce médicament est donc contre-indiqué durant la grossesse.

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, les patients potentiellement fertiles (hommes et femmes) doivent utiliser une méthode contraceptive fiable avant de commencer une chimiothérapie par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Allaitement :** On ignore si l'oxaliplatine est excrété dans le lait maternel, aussi l'allaitement est-il contre-indiqué durant le traitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Insuffisance hépatique :** Aucune augmentation des effets toxiques aigus de l'oxaliplatine n'a été observée dans le sous-groupe de patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours de la mise au point clinique du produit.

**Insuffisance rénale :** Le platine est éliminé principalement par voie rénale. La clairance du platine ultrafiltrable accuse une diminution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Aucune relation pharmacodynamique n'a été établie entre les taux de platine ultrafiltré et le profil d'innocuité et d'efficacité cliniques du médicament (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'oxaliplatine n'a pas fait l'objet d'études chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

En raison du peu de données dont on dispose sur l'innocuité de l'oxaliplatine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, l'administration de cet agent ne doit être envisagée qu'après une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits pour le patient. En pareille situation, le traitement peut être amorcé à la dose habituelle recommandée, mais la fonction rénale doit être surveillée de près et la dose doit être ajustée en fonction de la toxicité du médicament.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

On recommande d'effectuer un hémogramme comprenant une numération leucocytaire, l'évaluation du taux d'hémoglobine, une numération plaquettaire et des analyses biochimiques, soit le dosage de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine, de la créatinine, du magnésium et des électrolytes, avant le début du traitement et avant chacun des cycles ultérieurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

Une prolongation du temps de Quick et une augmentation du rapport normalisé international (RNI), associées parfois à une hémorragie, ont été signalées pendant les études et au cours de la pharmacovigilance chez des patients sous anticoagulothérapie ayant reçu en concomitance de l'oxaliplatine avec l'association 5-FU/LV. Il pourrait donc être nécessaire de surveiller de plus

près encore les patients qui reçoivent la combinaison TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE plus 5-FU/LV et qui ont besoin d'une anticoagulothérapie orale (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La survenue de signes tels que diarrhée, vomissements et mucosite doit être surveillée chez les patients qui reçoivent TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE en combinaison avec d'autres médicaments, car ces manifestations sont susceptibles de provoquer une déshydratation grave ou menaçant le pronostic vital. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE jusqu'à ce que l'état du patient s'améliore ou que ces signes disparaissent (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

On doit effectuer un examen neurologique des patients avant le début de chaque cycle de traitement, puis de façon régulière par la suite. Pour connaître la marche à suivre en cas de symptômes neurologiques, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le 5-FU et l'oxaliplatine entraînant tous deux des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques, la fréquence de ceux-ci augmente lorsque ces médicaments sont combinés.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients traités par l'oxaliplatine en combinaison avec le 5-FU lors des essais cliniques sur le traitement d'appoint du cancer du côlon et sur le traitement du cancer colorectal métastatique sont les neuropathies périphériques sensorielles, la fatigue, la thrombocytopénie, l'anémie, la neutropénie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la stomatite et la hausse des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique**

Des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopénie ont été signalés à la suite de l'administration d'oxaliplatine en combinaison avec une perfusion de 5-FU/LV (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Chez les patients sous traitement d'appoint, la fréquence de neutropénie fébrile s'est élevée à 0,1 % dans le groupe traité par l'association 5-FU/LV en perfusion et à 0,7 % dans le groupe traité par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV. La fréquence de neutropénie fébrile observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique s'est établie à 15 % (3 % des cycles) dans le groupe sous irinotécan plus 5-FU/LV et à 4 % (moins de 1 % des cycles) dans le groupe traité par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV. Enfin, chez les patients ayant reçu un traitement préalable, la fréquence de neutropénie fébrile a été de 1 % dans le groupe ayant reçu uniquement l'association 5-FU/LV et de 5 % (moins de 1 % des cycles) dans le groupe ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV.

Chez les patients sous traitement d'appoint, la fréquence de thrombocytopénie (tous grades confondus) a été de 77 % dans le groupe traité par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV et de 19 % dans le groupe traité uniquement par l'association 5-FU/LV. Les cas de thrombocytopénie de grades 3 et 4 ont quant à eux accusé une fréquence respective de 1,7 % et 0,4 %. Les hémorragies ont également été plus fréquentes chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV (hémorragies gastro-intestinales : 0,5 %; hématomèse : 0,3 %; rectorragies : 1,3 %). La fréquence de thrombocytopénie observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe recevant la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV que dans le groupe traité par la combinaison irinotécan plus 5-FU/LV (tous grades confondus : 70 % p/r à 26 %; grades 3 et 4 : 5 % p/r à 2 %). Les hémorragies — se manifestant sous forme d'épistaxis, de rectorragie, de méléna, de saignements vaginaux, d'hématurie et d'hémoptysie — ont toutefois été peu fréquentes dans le groupe sous oxaliplatine plus 5-FU/LV. La fréquence de thrombocytopénie observée chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe sous oxaliplatine plus 5-FU/LV que dans le groupe ayant reçu uniquement l'association 5-FU/LV (tous grades confondus : 67 % p/r à 21 %; grades 3 et 4 : 6 % p/r à 0 %).

L'oxaliplatine n'a été que rarement associé au syndrome hémolytique et urémique.

### **Troubles gastro-intestinaux**

De fréquents cas d'anorexie, de nausées, de vomissements, de diarrhée, de stomatite, de mucosite et de douleurs abdominales ont été signalés chez les patients sous traitement d'appoint du cancer du côlon et chez les patients — traités antérieurement ou non — souffrant d'un cancer colorectal métastatique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Déshydratation, hypokaliémie, acidose métabolique, iléus, occlusion intestinale et troubles rénaux peuvent être associés à des vomissements ou à une diarrhée graves, en particulier lorsque TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est administré avec du 5-FU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

### **Troubles généraux et problèmes au point d'administration**

Des cas de fièvre et de frissons (tremblements), causés soit par une infection (avec ou sans neutropénie fébrile), soit, possiblement, par un mécanisme immunologique, ont été signalés chez certains patients sous traitement d'appoint du cancer du côlon ainsi que chez les patients — traités antérieurement ou non — souffrant d'un cancer colorectal métastatique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

#### *Point d'injection*

Des réactions au point d'injection, comprenant entre autres la douleur, la rougeur, l'enflure et une thrombose localisées, ont été signalées (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). Des cas de nécrose tissulaire consécutive à

l'extravasation d'oxaliplatine ont été rapportés dans la documentation médicale (voir De Lemos, 2005, sous RÉFÉRENCES).

### **Troubles du système immunitaire**

Des réactions allergiques, telles qu'éruptions cutanées (l'urticaire en particulier), conjonctivite, rhinite et réactions anaphylactiques, ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

### **Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs**

Des cas de dorsalgie ont été signalés chez des patients ayant reçu la combinaison OXALIPLATINE INJECTABLE plus 5-FU/LV comme traitement d'appoint ainsi que chez les patients préalablement traités en raison d'un cancer colorectal métastatique. Bien qu'il s'agisse d'une manifestation qui n'a que rarement été rapportée, la présence d'une hémolyse (comme partie du syndrome hémolytique et urémique) doit être recherchée chez les patients qui éprouvent de telles douleurs (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Des cas d'arthralgie ont également été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

### **Troubles du système nerveux**

L'oxaliplatine est fréquemment associé à l'apparition d'une neuropathie périphérique sensorielle aiguë ou chronique. De très rares comptes rendus font également état de symptômes cadrant avec le syndrome de Guillain-Barré, effet pour lequel aucun lien causal n'a cependant été établi (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

La fréquence de neuropathie périphérique sensorielle observée chez les patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV comme traitement d'appoint du cancer du côlon s'est chiffrée à 92 % si l'on considère tous les grades, et à 13 % dans le cas du grade 3. Dans le cas des patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique, la fréquence respective de neuropathie a été de 82 % (tous grades confondus) et 19 % (grade 3 ou 4) chez les sujets qui n'avaient pas reçu de traitement préalable, et de 79 % (tous grades confondus) et 11 % (grade 3 ou 4) chez ceux qui en avaient reçu un.

### ***Neuropathie périphérique sensorielle***

#### **Neuropathie sensorielle aiguë**

Survenant généralement à la fin de la perfusion de 2 heures ou dans les heures qui suivent l'administration de l'oxaliplatine, ces symptômes s'atténuent spontanément après quelques heures ou quelques jours, mais ils réapparaissent fréquemment au cours des cycles ultérieurs. Ils peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à des températures basses ou par le

contact avec des objets froids. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoires. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée (de grade 3 ou 4) caractérisé par une sensation subjective de dysphagie ou de dyspnée et par l'impression de suffoquer, sans toutefois qu'aucun signe de détresse respiratoire (absence de cyanose et d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme ne soit présent (absence de stridor et de respiration sifflante), s'observe chez 1 % à 2 % des patients. Une dysesthésie pharyngolaryngée (tous grades confondus) a été signalée chez au plus 38 % des patients.

#### *Dysesthésie, paresthésie des membres et neuropathie périphérique*

La toxicité limitant la dose d'oxaliplatine est de nature neurologique. Souvent déclenchée par une exposition au froid (85 % à 95 % des patients), elle se manifeste par une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des membres, accompagnées ou non de crampes.

La durée de ces symptômes, qui en général s'atténuent entre les cycles, augmente avec le nombre de traitements. Selon la durée des symptômes, la survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle nécessite un ajustement posologique, voire l'interruption du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Cette gêne fonctionnelle, qui se traduit notamment par une difficulté à exécuter des mouvements fins, est une conséquence possible de l'atteinte sensorielle. Pour une dose cumulée d'environ 800 mg/m<sup>2</sup> (c.-à-d. 10 cycles), le risque de gêne fonctionnelle est de 15 % ou moins. Dans la majorité des cas, les signes et symptômes neurologiques s'atténuent à l'arrêt du traitement.

#### *Autres manifestations neurologiques*

D'autres symptômes sont parfois observés, entre autres un dysfonctionnement des nerfs crâniens, qui peut être associé à l'une ou l'autre des manifestations susmentionnées ou se manifester sous la forme d'un événement isolé ou de plusieurs événements combinés, par exemple un ptosis, une diplopie, une aphonie, une dysphonie, un enrouement, parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, une sensation anormale dans la langue ou une dysarthrie, parfois décrite comme une aphasia, une névralgie faciale, une douleur faciale, des fasciculations, une douleur oculaire, une diminution de l'acuité visuelle, une altération du champ visuel, une cécité passagère (réversible à l'arrêt du traitement), une amaurose et une cécité monoculaire transitoire. Les manifestations suivantes ont également été observées : spasme des mâchoires, spasmes musculaires, contractions musculaires involontaires, secousses musculaires, myoclonie, troubles de la coordination, démarche anormale, ataxie, troubles de l'équilibre et sensation de serrement, de pression, d'inconfort ou de douleur dans la gorge ou la poitrine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Des cas de dysgueusie (altération du goût) ont également été signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

#### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Une alopecie (tous grades confondus) a été signalée chez environ un tiers des patients ayant reçu l'oxaliplatine dans l'ensemble des études cliniques. Dans la majorité des cas, la perte de cheveux était légère.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

#### **PATIENTS SOUS TRAITEMENT D'APPOINT DU CANCER DU CÔLON**

Au cours d'une étude clinique, 1108 patients souffrant d'un cancer du côlon ont reçu de l'oxaliplatine avec une perfusion de 5-FU/LV en guise de traitement d'appoint (voir ESSAIS CLINIQUES).

La survenue d'un effet secondaire a commandé l'interruption du traitement chez 15 % des patients du groupe recevant l'oxaliplatine en combinaison avec la perfusion de 5-FU/LV, proportion qui ne s'est élevée qu'à 6 % chez ceux qui recevaient uniquement l'association 5-FU/LV.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus dans les 28 jours suivant le dernier cycle de traitement s'est chiffrée à 0,5 % (n = 6), tant chez les patients sous oxaliplatine en combinaison avec la perfusion de 5-FU/LV (le plus souvent dus à une septicémie) que chez les patients ayant reçu uniquement l'association 5-FU/LV en perfusion.

La fréquence des décès survenus pendant les 60 premiers jours de traitement a également été la même dans les deux groupes de traitement, soit 0,3 % (n = 3).

Bien qu'ils aient pu varier d'un patient à l'autre, les effets indésirables ont accusé une fréquence globale comparable chez les hommes et les femmes ainsi que chez les patients de moins de 65 ans et les patients de 65 ans ou plus. Par contre, les effets de grade 3 ou 4 suivants ont été observés plus souvent chez les femmes, indépendamment du traitement administré : diarrhée, fatigue, granulocytopénie, nausées et vomissements. La fréquence de diarrhée et de granulocytopénie de grade 3 ou 4 était également plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Le tableau I ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez  $\geq 5$  % des patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'une étude pivot sur le traitement d'appoint du cancer du côlon (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Tableau I — Effets indésirables (présentés par appareil ou système touché) survenus chez  $\geq 5\%$  des patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'une étude pivot sur le traitement d'appoint du cancer du côlon**

Effet indésirable (Terme privilégié par l'OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 1108		5-FU/LV N = 1111	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable	100	70	99	31
<b>Point d'injection</b>				
Réaction au point d'injection	11	3	10	3
<b>Organisme entier – Troubles généraux</b>				
Réaction allergique	10	3	2	< 1
Fatigue	44	4	38	1
Fièvre	27	1	12	1
Douleur	5	< 1	5	< 1
Gain pondéral	10	< 1	10	< 1
<b>Système nerveux central et système nerveux périphérique</b>				
Céphalées	7	< 1	5	< 1
Neuropathie périphérique sensorielle <sup>2</sup>	92	12	16	< 1
Troubles sensoriels	8	< 1	1	0
<b>Appareil digestif</b>				
Douleurs abdominales	18	1	17	2
Anorexie	13	1	8	< 1
Constipation	22	1	19	< 1
Diarrhée	56	11	48	7
Dyspepsie	8	< 1	5	0
Nausées	74	5	61	2
Stomatite	42	3	40	2
Vomissements	47	6	24	1
<b>Fonctions hépatique et biliaire</b>				
Bilirubinémie	20	4	20	5
Hausse des enzymes hépatiques	57	2	34	1
<b>Métabolisme et nutrition</b>				
Hausse des phosphatases alcalines	42	< 1	20	< 1
<b>Troubles hémorragiques et plaquettaires et troubles de la coagulation</b>				
Épistaxis	16	< 1	12	0
Thrombocytopénie	77	2	19	< 1
<b>Troubles érythrocytaires</b>				
Anémie	76	1	67	< 1
<b>Mécanismes de résistance</b>				
Infection	25	4	25	3
<b>Appareil respiratoire</b>				
Dyspnée	5	1	3	< 1
Rhinite	6	0	8	< 1
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Alopécie <sup>1</sup>	30	0	28	0
Troubles cutanés	32	2	36	2
<b>Organe des sens</b>				
Dysgueusie	12	< 1	8	0
<b>Fonction visuelle</b>				
Conjonctivite	9	1	15	1

Effet indésirable (Terme privilégié par l'OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 1108		5-FU/LV N = 1111	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
<b>Troubles leucocytaires et troubles du SRE*</b>				
Granulocytopenie	79	41	40	5

<sup>1</sup> Alopecie : grades 1 et 2 seulement, d'après les critères d'évaluation du NCI.

<sup>2</sup> Neuropathie périphérique sensorielle : grades 1, 2 et 3 seulement, d'après les critères d'évaluation du NCI.

\* SRE : système réticuloendothélial

Les effets indésirables suivants, particulièrement fréquents et potentiellement importants, ont été signalés sans égard au lien de causalité chez moins de 5 % des patients traités par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors du même essai pivot.

**Organisme entier – Troubles généraux :** Thoracalgie.

**Système nerveux central et système nerveux périphérique :** Étourdissements.

**Métabolisme/Épreuves de laboratoire :** Les taux de magnésium n'ont pas fait l'objet d'une mesure prospective.

**Troubles psychiques :** Insomnie.

**Appareil respiratoire :** Toux.

**Fonction visuelle :** Troubles lacrymaux.

**Troubles leucocytaires et trouble du SRE :** Leucopénie.

## **PATIENTS N'AYANT REÇU AUCUN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**

Au total, 259 sujets ont reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'un essai à répartition aléatoire mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir ESSAIS CLINIQUES).

Parmi les sujets ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV, 26 % ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables — le plus souvent d'ordre gastro-intestinal, hématologique ou neurologique —, proportion qui s'est élevée à 8 % chez les sujets ayant reçu la combinaison irinotécan plus 5-FU/LV.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 et les 60 premiers jours de traitement a été de 3 % et 2 % chez les sujets ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV, de 5 % dans les deux cas chez les sujets ayant reçu la combinaison irinotécan plus 5-FU/LV, et de 3 % dans les deux cas chez les sujets ayant reçu l'oxaliplatine avec de l'irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement dans le groupe traité par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV ont été attribués à la progression de la

maladie, à la sepsie, à la déshydratation ou à un déséquilibre électrolytique et, finalement, à l'insuffisance hépatique.

Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients de  $\geq 65$  ans recevant la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV : symptômes constitutionnels, fatigue, anorexie, déshydratation, leucopénie, troubles locomoteurs, syncope et troubles pulmonaires.

Tous grades d'effets indésirables confondus, le nombre total de cas signalés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations. Par contre, les effets de grades 3 et 4 ont été signalés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré.

Le tableau II ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez  $\geq 5\%$  des patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'une étude pivot sur le traitement du cancer colorectal métastatique chez des sujets n'ayant pas encore été traités (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Tableau II — Effets indésirables (présentés par appareil ou système touché) survenus chez  $\geq 5\%$  des patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'une étude pivot sur le traitement du cancer colorectal métastatique chez des sujets n'ayant pas encore été traités**

Effet indésirable (Terme privilégié par l'OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + Irinotécan N = 258	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable	99	82	98	70	99	76
<b>Allergie/Immunologie</b>						
Rhinite allergique	10	0	6	0	6	0
Hypersensibilité	12	2	5	0	6	1
<b>Système cardiovasculaire</b>						
Œdème	15	0	13	< 1	10	1
Thrombose	6	5	6	6	3	3
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue	70	7	58	11	66	16
Fièvre - sans NAPN*	16	1	9	< 1	9	0
Frissons	8	< 1	2	0	7	0
Transpiration	5	0	6	0	12	0
Perte pondérale	11	0	9	< 1	11	< 1
<b>Peau et annexes cutanés</b>						
Alopécie	38	0	44	0	67	0
Dermatologie SAP*	6	0	1	0	2	0
Sécheresse de la peau	6	0	2	0	5	0
Bouffées vasomotrices	7	0	2	0	5	0
Réaction au point d'injection	6	0	1	0	4	1
Prurit	6	0	4	0	2	0
Éruption cutanée	11	< 1	4	0	7	1
Réaction cutanée – syndrome mains-pieds	7	1	2	< 1	1	0
<b>Appareil digestif</b>						
Anorexie	35	2	25	4	27	5

Effet indésirable (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + Irinotécan N = 258	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Constipation	32	4	27	2	21	2
Déshydratation	9	5	16	11	14	7
Diarrhée - avec colostomie	13	2	16	7	16	3
Diarrhée - sans colostomie	56	12	65	29	76	25
Dyspepsie	12	0	7	0	5	< 1
Dysphagie	5	0	3	0	3	< 1
Flatulence	9	0	6	0	5	< 1
Xérostomie	5	0	2	0	3	0
Nausées	71	6	67	15	83	19
Stomatite	38	0	25	1	19	< 1
Dysgueusie	14	0	6	0	8	< 1
Vomissements	41	4	43	13	64	23
<b>Troubles hémorragiques</b>						
Épistaxis	10	0	2	0	2	< 1
<b>Infections/Neutropénie fébrile</b>						
Infection – NAPN*	8	8	12	11	9	8
Infection - sans NAPN*	10	4	5	1	7	2
<b>Système nerveux</b>						
Anxiété	5	0	2	0	6	< 1
Dépression	9	1	5	< 1	7	1
Étourdissements	8	< 1	6	0	10	1
Insomnie	13	0	9	0	11	0
Troubles neurosensoriels	12	1	2	0	9	1
Paresthésies	77	18	16	2	62	7
Dysesthésie pharyngolaryngée	38	2	1	0	28	1
<b>Troubles oculaires et visuels</b>						
Vue anormale	5	0	2	< 1	6	1
Larmoiement	9	0	1	0	2	< 1
<b>Douleur</b>						
Douleurs abdominales	29	8	31	7	39	10
Arthralgie	5	< 1	5	0	8	< 1
Céphalées	13	< 1	6	< 1	9	< 1
Myalgie	14	2	6	0	9	2
Douleur	7	1	5	1	6	1
<b>Appareil respiratoire</b>						
Toux	35	1	25	2	17	< 1
Dyspnée	18	7	14	3	11	2
<b>Fonction rénale/Appareil génito-urinaire</b>						
Pollakiurie	5	1	2	< 1	3	1

\* NAPN : numération absolue des polynucléaires neutrophiles; SAP : sans autre précision.

Les effets indésirables suivants, particulièrement fréquents et potentiellement importants, ont été signalés sans égard au lien de causalité chez moins de 5 % des patients traités par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors du même essai pivot.

**Système cardiovasculaire :** Hypertension, hypotension, modification du temps de Quick.

**Peau et annexes cutanées :** Altérations unguéales, changement de pigmentation, urticaire.

**Appareil digestif :** Troubles gastro-intestinaux (SAP).

**Troubles hémorragiques :** Rectorragie.

**Infections/Neutropénie fébrile :** Infection liée au cathéter, neutropénie fébrile, infection inconnue.

**Métabolisme/Épreuves de laboratoire :** Les taux de magnésium n'ont pas fait l'objet d'une mesure prospective.

**Neurologie :** Syncope, vertige.

**Douleur :** Douleurs osseuses, thoracalgie, névralgie, douleur rectale.

**Appareil respiratoire :** Hoquet, hypoxie, pneumopathie, troubles pulmonaires (SAP).

**Fonction rénale/Appareil génito-urinaire :** Modification de la créatinine, dysurie.

## **PATIENS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal rebelle ou récidivant, 268 patients sur 791 ont reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV (voir ESSAIS CLINIQUES).

Chez les patients du groupe traité par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV, 14 % ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables, tels que réactions allergiques, fatigue, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques ou neuropathies, par rapport à 7 % chez les patients ayant reçu uniquement le 5-FU/LV.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 premiers jours de traitement s'est élevée à 6 % chez les patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV, à 6 % chez les patients ayant reçu l'oxaliplatine seul et à 5 % chez les patients ayant reçu l'association 5-FU/LV seule.

Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients de  $\geq 65$  ans recevant la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV : cellulite, troubles cardiovasculaires généraux, anorexie, déshydratation, dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation, termes secondaires.

Tous grades d'effets indésirables confondus, le nombre de cas signalés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations (hommes et femmes). Par contre, les effets de grades 3 et 4 ont été signalés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré.

Le tableau III ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez  $\geq 5\%$  des patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'une étude pivot sur le traitement du cancer colorectal métastatique chez des sujets ayant déjà reçu un traitement (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Tableau III — Effets indésirables (présentés par appareil ou système touché) survenus chez  $\geq 5\%$  des patients ayant reçu la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors d'une étude pivot sur le traitement du cancer colorectal métastatique chez des sujets ayant déjà reçu un traitement**

Effet indésirable (Terme privilégié par l'OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 268)		Oxaliplatine (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Tout effet indésirable	100	81	100	46	98	44
<b>Point d'injection</b>						
Réaction au point d'injection	13	3	7	0	7	1
<b>Système nerveux autonome</b>						
Bouffées vasomotrices	10	0	3	0	2	0
<b>Organisme entier</b>						
Blessure accidentelle	7	0	2	0	4	0
Réaction allergique	8	1	3	1	2	1
Thoracalgie	8	1	4	< 1	5	1
Fatigue	75	10	59	10	57	6
Fièvre	31	0	20	1	19	1
Douleur	16	2	13	3	12	3
Frissons	11	0	7	0	5	0
Perte pondérale	9	< 1	8	0	6	0
<b>Système cardiovasculaire – Troubles généraux</b>						
Enflure des jambes	8	< 1	5	1	6	1
Œdème périphérique	6	0	3	< 1	5	1
<b>Système nerveux central et système nerveux périphérique</b>						
Étourdissements	15	1	7	< 1	9	< 1
Céphalées	16	< 1	14	0	10	1
Neuropathie	6	< 1	9	0	2	< 1
Paresthésie	54	7	49	2	13	0
Troubles sensoriels	58	4	58	4	2	0
<b>Appareil digestif</b>						
Douleurs abdominales	35	4	32	6	33	5
Anorexie	33	3	25	2	22	2
Constipation	33	1	32	2	24	1
Diarrhée	65	11	40	3	42	2
Dyspepsie	13	0	7	0	9	0
Flatulence	9	0	5	< 1	8	0
Hoquet	5	< 1	2	0	1	< 1
Occlusion intestinale	5	5	4	3	2	2
Mucosite SAP*	8	1	2	0	9	1
Nausées	68	10	58	4	53	2
Stomatite	28	2	8	0	22	1
Vomissements	44	9	38	5	27	2
<b>Métabolisme et nutrition</b>						
Déshydratation	9	4	5	3	4	2

Effet indésirable (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 268)		Oxaliplatine (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
<b>Appareil locomoteur</b>						
Arthralgie	10	1	8	< 1	11	3
Dorsalgie	16	2	11	< 1	17	4
Myalgie	6	< 1	4	0	2	0
<b>Néoplasmes</b>						
Aggravation de néoplasmes malins	13	12	10	9	13	13
<b>Troubles hémorragiques et plaquettaires et troubles de la coagulation</b>						
Épistaxis	11	0	3	0	3	0
Hématurie	6	2	1	0	3	1
Thrombocytopénie	15	5	5	1	0	0
<b>Troubles mentaux</b>						
Anxiété	7	< 1	6	0	5	0
Dépression	7	< 1	5	0	5	< 1
Insomnie	16	0	9	< 1	5	0
<b>Troubles érythrocytaires</b>						
Anémie	20	5	7	1	11	2
<b>Appareil respiratoire</b>						
Toux	19	2	10	< 1	13	0
Dyspnée	20	3	13	4	13	2
Pharyngite	10	0	2	0	7	0
Rhinite	13	0	6	0	7	0
Sinusite	6	0	3	0	4	0
Infection des voies respiratoires supérieures	12	1	7	0	9	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>						
Alopécie	8	0	3	< 1	4	0
Éruption cutanée	14	0	4	0	5	0
Exfoliation	9	1	2	0	11	1
Transpiration accrue	7	0	8	0	4	0
<b>Organes des sens</b>						
Dysgueusie	12	0	3	0	4	0
<b>Appareil génito-urinaire</b>						
Dysurie	6	< 1	1	0	2	< 1
Infection des voies urinaires	5	< 1	5	2	4	1
<b>Fonction visuelle</b>						
Troubles lacrymaux	8	0	1	0	8	0
<b>Troubles leucocytaires et troubles du SRE*</b>						
Diminution des neutrophiles	5	2	0	0	< 1	< 1
Granulocytopénie	52	41	1	0	9	3
Leucopénie	9	4	0	0	1	< 1

\* SAP : sans autre précision; SRE : système réticulo-endothélial

Les effets indésirables suivants, particulièrement fréquents et potentiellement importants, ont été signalés sans égard au lien de causalité chez moins de 5 % des patients traités par la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV lors du même essai pivot.

**Organisme entier – Troubles généraux :** Ascite.

**Système cardiovasculaire – Troubles généraux :** Œdème.

**Système nerveux central et système nerveux périphérique :** Ataxie.

**Appareil digestif :** Xérostomie, reflux gastro-œsophagien, ténésme.

**Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques :** Tachycardie.

**Métabolisme/Épreuves de laboratoire :** Les taux de magnésium n'ont pas fait l'objet d'une mesure prospective.

**Appareil locomoteur :** Douleurs osseuses.

**Troubles hémorragiques et plaquettaires et troubles de la coagulation :** Contusions, thrombophlébite profonde, méléna, rectorragie.

**Appareil respiratoire :** Pneumonie.

**Peau et annexes cutanées :** Sécheresse de la peau, éruption cutanée érythémateuse, prurit, troubles cutanés.

**Fonction visuelle :** Troubles de la vue, conjonctivite.

**Troubles leucocytaires et trouble du SRE :** Neutropénie fébrile.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

#### **PATIENTS SOUS TRAITEMENT D'APPOINT DU CANCER DU CÔLON**

**Tableau IV — Effets indésirables hépatiques observés chez les patients sous traitement d'appoint du cancer du côlon ( $\geq 5\%$  des patients)**

Paramètre hépatique	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Hausse des enzymes hépatiques	57	2	34	1
Hausse des phosphatases alcalines	42	< 1	20	< 1
Bilirubinémie	20	4	20	5

**Tableau V — Effets indésirables hématologiques observés chez les patients sous traitement d’appoint du cancer du côlon (≥ 5 % des patients)**

Effet indésirable* (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Anémie	76	1	67	0,3
Neutropénie	79	41	40	5
Thrombocytopénie	77	2	19	<1

\* Les valeurs hématologiques ont été consignées selon les critères d’évaluation du NCI; aucun résultat d’analyse de laboratoire n’a été recueilli.

Les grades retenus sont les plus élevés ayant été observés lors de chaque cycle de traitement.

### PATIENTS N’AYANT REÇU AUCUN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

**Tableau VI — Effets indésirables hépatiques observés chez les patients n’ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

Effet indésirable (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + Irinotécan N = 258	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Phosphatases alcalines	16	0	7	0	16	2
ALAT (SGPT)*	6	1	2	0	5	2
ASAT (SGOT)*	17	1	2	< 1	11	1
Bilirubine totale	6	< 1	3	1	3	2
Hypoalbuminémie	8	0	5	2	9	< 1

\* ASAT/SGOT : aspartate aminotransférase; ALAT/SGPT : alanine aminotransférase

**Tableau VII — Effets indésirables hématologiques observés chez les patients n’ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

Effet indésirable (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + Irinotécan N = 258	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Anémie	27	3	28	4	25	3
Leucopénie	87	20	84	23	78	25
Lymphopénie	6	2	4	1	5	2
Neutropénie	81	54	77	46	73	39
Thrombocytopénie	71	5	26	3	45	4

**Tableau VIII — Effets indésirables métaboliques observés chez les patients n’ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

Effet indésirable (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + Irinotécan N = 258	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Hyperglycémie	14	2	11	3	12	3
Hypocalcémie	7	0	5	1	4	0
Hypokaliémie	11	3	7	4	6	2
Hyponatrémie	8	2	7	4	4	1

**PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**

**Tableau IX — Anomalies des épreuves de la fonction hépatique observées chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

Biochimie clinique	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 268)		Oxaliplatine (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Phosphatases alcalines	60	4	60	7	50	5
ALAT (SGPT)*	36	0	39	1	27	1
ASAT (SGOT)*	53	0	57	4	42	2
Bilirubine totale	13	1	15	4	20	6
Lactate déshydrogénase	53	22	53	23	46	24

\* ASAT/SGOT : aspartate aminotransférase; ALAT/SGPT : alanine aminotransférase

**Tableau X — Anomalies hématologiques cliniquement significatives (par terme privilégié et appareil ou système touché) observées chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)**

Effet indésirable (Terme privilégié par l’OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 268)		Oxaliplatine (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Anémie	84	5	61	2	67	2
Leucopénie	81	27	13	<1	35	2
Neutropénie	77	52	7	0	25	6
Thrombocytopénie	67	6	28	2	21	0

**Tableau XI — Effets indésirables métaboliques (par terme privilégié et appareil ou système touché) observés chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique ( $\geq 5\%$  des patients)**

Effet indésirable (Terme privilégié par l'OMS)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 268)		Oxaliplatine (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3/4 (%)
Hypokaliémie	9	6	3	2	3	1

### **Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquents ( $\geq 10\%$ ), fréquents ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), peu fréquents ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), rares ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), très rares ( $< 0,01\%$ ), fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

#### **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique**

*Rare* : Hémolyse.

#### **Troubles otiques et labyrinthiques**

*Rare* : Surdité.

#### **Troubles ophtalmiques**

*Rares* : Diminution passagère de l'acuité visuelle, névrite optique, c civit  passagère réversible à l'arrêt du traitement, perturbations du champ visuel. Plusieurs cas de retour des effets indésirables associés à l'administration de cycles de chimiothérapie subséquents ont été signalés, ce qui témoigne de l'existence d'un lien causal probable avec l'oxaliplatine.

#### **Troubles digestifs**

*Très fréquents* : Possibilité de déshydratation, d'hypokaliémie, d'acidose métabolique, d'iléus, d'occlusion intestinale et d'altération de la fonction rénale associés à des vomissements ou à une diarrhée graves, en particulier lorsque l'oxaliplatine est administré avec du 5-FU.

*Fréquent* : Hémorragie gastro-intestinale.

*Rare* : Colite, y compris la diarrhée à *Clostridium difficile*.

#### **Troubles généraux et problèmes au point d'administration**

*Très fréquent* : Asthénie.

La survenue d'une extravasation peut également causer une douleur et une inflammation locales potentiellement graves et entraîner des complications, telles que la nécrose, en particulier lorsque la perfusion d'oxaliplatine est administrée dans une veine périphérique.

#### **Troubles hépatobiliaires**

*Rare* : Pancréatite.

*Très rares* : Insuffisance hépatique, hépatite, syndrome d'obstruction sinusoidale, appelé également *maladie veino-occlusive du foie*, ou manifestations pathologiques liées à ce trouble hépatique, telles qu'hyperplasie nodulaire régénérative, péliose hépatique et fibrose périsinusoidale. Les manifestations cliniques de ce syndrome peuvent être l'hypertension portale et/ou l'augmentation des transaminases.

### **Troubles du système immunitaire**

*Fréquents* : Réactions anaphylactiques comprenant le bronchospasme, l'œdème de Quincke, l'hypotension, la douleur thoracique et le choc anaphylactique.

*Rares* : Anémie hémolytique immuno-allergique, thrombocytopenie immuno-allergique.

### **Troubles du système nerveux**

*Très fréquents* : Manifestations neurosensorielles aiguës, dysesthésie, paresthésie des membres et neuropathie périphérique.

*Rares* : Dysarthrie, signe de Lhermitte, abolition des réflexes tendineux profonds, leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR; également appelée *syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible* [SEPR]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie).

*Très rares* : Comptes rendus faisant état de symptômes cadrant avec le syndrome de Guillain-Barré, pour lesquels aucune relation causale n'a été établie.

### **Troubles rénaux et urinaires**

*Très rares* : Comptes rendus faisant état de nécrose tubulaire aiguë, de néphrite interstitielle aiguë et d'insuffisance rénale aiguë.

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

*Rares* : Pneumopathie interstitielle aiguë (parfois mortelle), fibrose pulmonaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Troubles vasculaires**

*Fréquents* : Hypertension, accidents thromboemboliques, thrombose veineuse profonde comprise.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants sont issus des comptes rendus de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale.

**Troubles sanguins et troubles du système lymphatique** : Syndrome hémolytique et urémique, neutropénie fébrile, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), y compris des cas mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

**Troubles cardiaques** : Prolongation de l'intervalle QT, phénomène pouvant mener à des arythmies ventriculaires, dont les torsades de pointes, et entraîner le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Système cardiovasculaire).

**Troubles ophtalmiques :** Amaurose, cécité monoculaire transitoire. Des cas de retour des effets indésirables associés à l'administration de cycles de chimiothérapie subséquents ont été signalés, ce qui témoigne de l'existence d'un lien causal probable avec l'oxaliplatine.

Quelques cas de neuropathie optique ischémique ont été signalés, sans lien causal établi.

**Troubles gastro-intestinaux :** Ischémie intestinale (comprenant des cas mortels), ulcère duodénal et complications, comme l'ulcère hémorragique ou la perforation, qui peuvent entraîner le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

**Infections et infestations :** Sepsie, sepsie neutropénique, choc septique, comprenant des cas mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et infestations).

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Hypomagnésémie.

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :** Rhabdomyolyse (comprenant des cas mortels) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur).

**Troubles du système nerveux :** Convulsions.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Laryngospasme.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Aucune étude particulière n'a évalué les interactions entre l'oxaliplatine et le cytochrome P<sub>450</sub>.

L'oxaliplatine n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub> de l'être humain *in vitro*, et il ne les inhibe pas non plus. Il ne devrait donc pas exister d'interactions médicamenteuses faisant intervenir ce système enzymatique chez les patients.

Les dérivés du platine étant principalement éliminés par le rein, il se pourrait, bien que cette hypothèse n'ait pas été étudiée comme telle, que la clairance de ces produits soit ralentie par l'administration concomitante de composés potentiellement néphrotoxiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### Interactions médicament-médicament

L'administration d'une dose unique de 85 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine immédiatement avant l'administration de 5-FU n'a pas modifié le taux d'exposition au 5-FU. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'oxaliplatine administré à raison de 85 mg/m<sup>2</sup> et le 5-FU/LV chez des patients traités aux 2 semaines. Une augmentation d'environ 20 % des concentrations plasmatiques de 5-FU a toutefois été observée chez les patients ayant reçu l'oxaliplatine à raison de 130 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. La dose d'oxaliplatine approuvée est de 85 mg/m<sup>2</sup> aux 2 semaines, en combinaison avec l'association 5-FU/LV (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les médicaments suivants ne déplacent pas le platine des protéines plasmatiques *in vitro* : érythromycine, salicylates, valproate de sodium, granisétron et paclitaxel.

Une prolongation du temps de Quick et une augmentation du rapport normalisé international (RNI), associées parfois à une hémorragie, ont été signalées pendant les études et au cours de la pharmacovigilance chez des patients sous anticoagulothérapie ayant reçu en concomitance de l'oxaliplatine avec l'association 5-FU/LV. Il pourrait donc être nécessaire de surveiller de plus près encore les patients qui reçoivent cette combinaison et qui ont besoin d'une anticoagulothérapie orale.

L'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE en concomitance avec d'autres médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT commande la prudence. Il est donc recommandé de surveiller étroitement l'intervalle QT si l'on recourt à de telles combinaisons (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

La prudence est de mise également en cas d'administration concomitante de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et d'autres médicaments associés à la rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur).

### **Interactions médicament-aliments**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- La posologie doit être ajustée en fonction de la tolérance du patient.
- Un ajustement posologique peut être nécessaire en cas de diarrhée grave ou potentiellement mortelle, de neurotoxicité ou de toxicité hématologique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE s'administre en combinaison avec l'association 5-FU/LV toutes les 2 semaines. Chez les patients atteints d'un cancer métastatique, on recommande de

poursuivre le traitement jusqu'à ce que survienne une progression de la tumeur ou une toxicité inacceptable. Comme traitement d'appoint, on recommande d'administrer le médicament pendant 6 mois, pour un total de 12 cycles. Le schéma posologique recommandé, à administrer toutes les 2 semaines, se présente comme suit :

### Jour 1

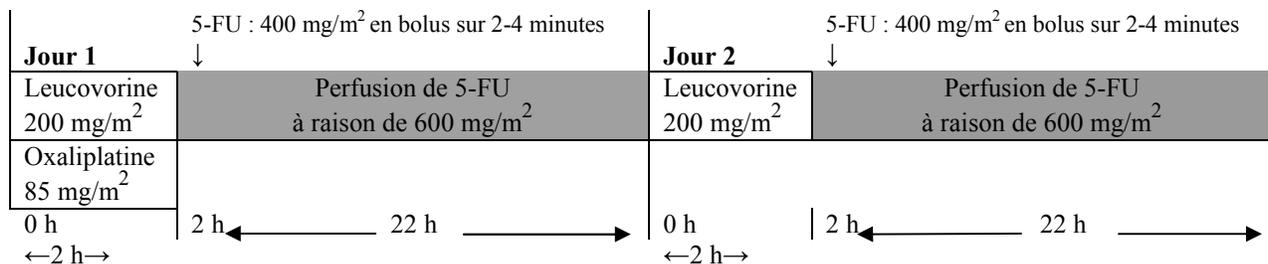
Perfusion IV de 85 mg/m<sup>2</sup> de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE dilué dans 250 à 500 mL de glucose à 5 % (50 mg/mL; D5W), en concomitance avec une perfusion IV de 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine diluée dans du glucose à 5 % (D5W), le tout sur une période de 2 à 6 heures, administrées au moyen de poches séparées munies d'une tubulure de perfusion en Y.

Administrer ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV pendant 2 à 4 minutes, suivi d'une perfusion IV de 600 mg/m<sup>2</sup> dilués dans 500 mL de glucose à 5 % (D5W recommandé) pendant 22 heures de suite.

### Jour 2

Perfusion IV de 200 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine, sur une période de 2 heures.

Administrer ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV pendant 2 à 4 minutes, suivi d'une perfusion IV de 600 mg/m<sup>2</sup> dilués dans 500 mL de glucose à 5 % (D5W recommandé) pendant 22 heures de suite.



**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** La dose de départ est la même dans ce groupe d'âge. Bien que cela n'ait pas donné lieu à une différence statistiquement significative, les cas de fatigue, de déshydratation, de diarrhée, de leucopénie et de syncope observés chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV ont été plus nombreux chez les patients de ≥ 65 ans souffrant d'un cancer colorectal métastatique que chez ceux de < 65 ans. Lors de l'essai sur le traitement d'appoint du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopénie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients de ≥ 65 ans ayant reçu cette combinaison médicamenteuse que chez les patients de < 65 ans, mais, dans ce cas non plus, la différence n'était pas statistiquement significative.

### **Appareil digestif**

Traitement d'appoint du cancer du côlon de stade III : L'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être interrompue jusqu'à la disparition des symptômes si, en dépit d'un traitement prophylactique, une toxicité gastro-intestinale grave ou potentiellement

mortelle (grades 3 et 4 selon les critères communs de toxicité [CTC] du National Cancer Institute [NCI]) se manifeste. On recommande de réduire la posologie au cours des cycles subséquents, en faisant passer la dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE à  $75 \text{ mg/m}^2$ , celle du 5-FU en bolus, à  $300 \text{ mg/m}^2$ , et celle de la perfusion de 22 heures, à  $500 \text{ mg/m}^2$ .

Traitement du cancer colorectal métastatique : Une fois le patient rétabli d'une toxicité gastro-intestinale de grade 3 ou 4 (survenue malgré un traitement prophylactique), on recommande de réduire la dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE à  $65 \text{ mg/m}^2$  et celle du 5-FU, de 20 % ( $300 \text{ mg/m}^2$  en bolus et  $500 \text{ mg/m}^2$  en perfusion sur 22 heures).

## Hématologie

Traitement d'appoint du cancer du côlon de stade III : Une fois le patient rétabli d'une neutropénie de grade 3 ou 4 ( $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ), d'une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ , une température de  $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$  [mesure unique] ou de  $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$  pendant plus d'une heure) ou d'une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ), on recommande de réduire la dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE à  $75 \text{ mg/m}^2$ , celle du 5-FU en bolus, à  $300 \text{ mg/m}^2$ , et celle de la perfusion de 5-FU, à  $500 \text{ mg/m}^2$  sur 22 heures. L'administration de la dose suivante doit être suspendue jusqu'à ce que la numération des neutrophiles soit  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$  et la numération plaquettaire,  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ .

Traitement du cancer colorectal métastatique : Une fois le patient rétabli d'une neutropénie de grade 3 ou 4 ( $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ), d'une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ , une température de  $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$  [mesure unique] ou de  $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$  pendant plus d'une heure) ou d'une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ), on recommande de réduire la dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE à  $65 \text{ mg/m}^2$ , celle du 5-FU, de 20 % ( $300 \text{ mg/m}^2$  en bolus et  $500 \text{ mg/m}^2$  en perfusion sur 22 heures). L'administration de la dose suivante doit être suspendue jusqu'à ce que la numération des neutrophiles soit  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$  et la numération plaquettaire,  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ .

## Neurologie

Quelle que soit l'indication du traitement, si la perfusion de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE sur 2 heures donne lieu à une dysesthésie pharyngolaryngée aiguë pendant l'administration ou dans les heures qui suivent (voir EFFETS INDÉSIRABLES), on recommande de porter la durée de la suivante à 6 heures. Afin de prévenir la survenue de cet effet indésirable, informer le patient qu'il doit éviter de s'exposer à de basses températures et de consommer des boissons ou des aliments froids pendant le traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et dans les heures qui suivent.

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique du 5-FU/LV en cas de neurotoxicité.

Traitement d'appoint du cancer du côlon de stade III

Les grades de neurotoxicité ont été déterminés d'après les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (NCI) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être réduite à 75 mg/m<sup>2</sup> en présence d'une neurotoxicité persistante de grade 2 (perte sensorielle objective légère ou modérée, paresthésie modérée) et le traitement doit être interrompu en présence d'une neurotoxicité persistante de grade 3.

*Traitement du cancer colorectal métastatique* : Le degré de neurotoxicité attribué lors des essais sur le cancer colorectal métastatique a été établi d'après une échelle définie dans le protocole; celle-ci a servi aux recommandations concernant l'ajustement posologique de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE, tel que présenté dans le tableau XII.

**Tableau XII — Échelle de toxicité neurologique servant à l'ajustement de la dose d'oxaliplatine**

Toxicité (grade)	Durée de la toxicité		Persistance <sup>a</sup> entre les cycles
	1 – 7 jours	> 7 jours	
Paresthésie/dysesthésie <sup>b</sup> sans gêne fonctionnelle (grade 1)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	Aucun ajustement
Paresthésie/dysesthésie <sup>b</sup> associée à une gêne fonctionnelle mais sans incidence sur les activités de la vie quotidienne (AVQ) (grade 2)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	65 mg/m <sup>2</sup>
Paresthésie/dysesthésie <sup>b</sup> s'accompagnant de douleur ou associée à une gêne fonctionnelle nuisant aux AVQ (grade 3)	Aucun ajustement	65 mg/m <sup>2</sup>	Interruption du traitement
Paresthésie/dysesthésie persistante, invalidante ou menaçant le pronostic vital (grade 4)	Interruption du traitement	Interruption du traitement	Interruption du traitement
Dysesthésie pharyngolaryngée aiguë <sup>b</sup> (pendant ou après la perfusion de 2 heures)	↑ de la durée de la perfusion suivante à 6 heures <sup>c</sup>	↑ de la durée de la perfusion suivante à 6 heures <sup>c</sup>	↑ de la durée de la perfusion suivante à 6 heures <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Toujours présente au début du cycle suivant.

<sup>b</sup> Susceptible d'avoir été déclenchée par le froid.

<sup>c</sup> Peut aussi avoir été traitée précédemment par une benzodiazépine.

**Insuffisance rénale** : L'oxaliplatine n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. En présence d'insuffisance rénale modérée, on peut amorcer le traitement à la dose habituelle recommandée, tout en surveillant étroitement la fonction rénale. La dose doit être ajustée en fonction de la toxicité (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers).

**Insuffisance hépatique** : Aucune augmentation des effets toxiques aigus de l'oxaliplatine n'a été observée chez les patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours de la mise au point clinique.

### **Administration**

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est considéré comme étant un agent modérément émétogène, aussi recommande-t-on d'administrer d'abord un antiémétique, qui peut être également un inhibiteur des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, associé ou non à de la dexaméthasone.

L'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE ne requiert aucune hydratation préalable.

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE s'administre par perfusion intraveineuse.

La solution aqueuse TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être diluée avant son emploi (voir la sous-section Dilution avant la perfusion).

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être dilué dans 250 à 500 mL de glucose à 5 %, de telle sorte que la concentration soit d'au moins 0,2 mg/mL. La solution résultante doit ensuite être administrée par perfusion dans un cathéter veineux central ou une veine périphérique, sur une période de 2 à 6 heures.

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

***Directives d'emploi avec la leucovorine (comme le folinate de calcium ou le folinate disodique)***

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE, dilué dans 250 à 500 mL de glucose à 5 %, s'administre par perfusion IV de 85 mg/m<sup>2</sup> en même temps qu'une perfusion IV de leucovorine diluée dans du glucose à 5 %, le tout sur une période de 2 à 6 heures, au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée immédiatement devant le point d'injection.

Les deux médicaments ne doivent pas être mélangés dans la même poche de perfusion.

La leucovorine ne doit pas contenir de trométamol comme excipient et doit être diluée uniquement avec du glucose isotonique à 5 %, jamais avec des solutions contenant des ions chlorure ou du chlorure de sodium, ni avec des solutions alcalines.

Pour plus amples informations sur la leucovorine, consulter la monographie et le dépliant de conditionnement de ce produit.

***Directives d'emploi avec le 5-FU***

**TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines, par exemple le 5-FU.**

Une fois l'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE terminée, purger la tubulure de perfusion avant d'administrer le 5-FU.

Pour plus amples informations sur le 5-FU, consulter la monographie et le dépliant de conditionnement de ce produit.

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE

La solution aqueuse TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE **doit être diluée** dans une solution de glucose à 5 % avant l'emploi (voir la sous-section **Dilution avant la perfusion** ci-dessous).

### **Dilution avant la perfusion**

Ce produit ne doit être dilué **qu'avec une solution de glucose à 5 % pour perfusion**.

**NE JAMAIS** employer de solution contenant des chlorures ou du chlorure de sodium pour diluer le produit.

Avant de l'employer, vérifier la limpidité et la couleur de la solution et s'assurer de l'absence de particules, de précipités et de fuites; n'utiliser la solution que si elle est limpide et exempte de particules et de précipités, qu'elle n'a pas changé de couleur et qu'elle ne fuit pas.

Ce produit est pour usage unique seulement. Toute portion inutilisée doit être éliminée.

Les aiguilles ou les dispositifs d'administration contenant des pièces en aluminium susceptibles d'entrer en contact avec TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE **ne doivent pas** être utilisés pour préparer ou mélanger le médicament, car ce métal entraîne une dégradation des composés du platine.

La compatibilité de la solution TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE pour perfusion a été évaluée avec des dispositifs d'administration en PVC typiques.

### **TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE**

Prélever la quantité nécessaire de solution concentrée du ou des fioles et la diluer dans 250 à 500 mL de glucose à 5 %, afin d'obtenir une concentration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE comprise entre  $\geq 0,2$  mg/mL et 0,7 mg/mL (la concentration de 0,70 mg/mL est la plus élevée utilisée en pratique clinique pour l'administration d'une dose d'oxaliplatine de 85 mg/m<sup>2</sup>).

La plage de concentrations à l'intérieur de laquelle TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE demeure chimiquement et physiquement stable se situe entre 0,2 mg/mL et 2,0 mg/mL. Il a été démontré que, après sa dilution dans du glucose à 5 %, le produit demeure chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à 25 °C et pendant 48 heures à une température se situant entre 2 °C et 8 °C.

Sur le plan microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, il revient à l'utilisateur de déterminer la durée et les conditions de conservation avant l'emploi. Normalement, le produit doit être conservé pendant un maximum de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

### **Incompatibilités**

– **NE PAS** administrer le produit non dilué.

- Ce produit ne doit être dilué que dans du glucose à 5 % pour perfusion.
- **NE PAS** reconstituer ni diluer TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE dans une solution saline ni dans d'autres solutions renfermant des ions chlorure (notamment de calcium, de potassium ou de sodium).
- Le produit dilué ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la même poche ni la même tubulure de perfusion. TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut cependant être administré en concomitance avec la leucovorine au moyen d'une tubulure de perfusion en Y (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Directives d'emploi avec la leucovorine).
- **NE PAS** mélanger TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE avec des solutions ou des médicaments alcalins, en particulier le 5-FU, ni avec les préparations de leucovorine renfermant du trométamol comme excipient et d'autres substances actives contenant des sels de trométamol. Les solutions et les médicaments alcalins nuisent à la stabilité de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE.
- **NE PAS** utiliser de dispositifs d'administration contenant des pièces en aluminium.

### **Élimination**

Les résidus du médicament ainsi que tout le matériel ayant servi à sa reconstitution, sa dilution et son administration doivent être détruits selon la procédure standard de l'hôpital relativement aux agents cytotoxiques, conformément aux exigences locales en vigueur quant à l'élimination des déchets dangereux.

### **SURDOSAGE**

La dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE approuvée est de 85 mg/m<sup>2</sup> administrés toutes les 2 semaines, en combinaison avec le 5-FU/LV (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une exacerbation des effets indésirables est à prévoir en cas de surdosage.

Outre la thrombocytopénie, les complications possibles d'un surdosage d'oxaliplatine comprennent une réaction d'hypersensibilité, la dépression médullaire, les nausées et les vomissements, la diarrhée, la neurotoxicité et la toxicité cardiaque.

Plusieurs cas de surdosage d'oxaliplatine ont été signalés. Les effets indésirables observés ont été une thrombocytopénie de grade 4 (< 25 000/mm<sup>3</sup>) sans hémorragie, une anémie, une élévation de la créatininémie, une neuropathie sensorielle, telle que paresthésie, dysesthésie, laryngospasme et spasmes musculaires faciaux, de l'asthénie, de la fatigue, de l'anxiété, des étourdissements, des troubles gastro-intestinaux, tels que diarrhée, nausées, vomissements, stomatite, flatulence, distension abdominale et occlusion intestinale de grade 4, une déshydratation de grade 4, une

dyspnée, une respiration sifflante, de l'hypotension, des douleurs thoraciques, une insuffisance respiratoire et une bradycardie grave.

Parmi les cas de surdosage, un patient a reçu par erreur de l'oxaliplatine plutôt que du carboplatine. Ce patient, qui a reçu une dose totale de 500 mg, a présenté une dyspnée, une respiration sifflante, des paresthésies, des vomissements abondants et des douleurs thoraciques le jour de l'administration du médicament. Il a souffert d'insuffisance respiratoire et de bradycardie grave, et les efforts de réanimation subséquents ont échoué. Un autre patient, qui a reçu par erreur une dose de 700 mg, a rapidement présenté une dysesthésie. Des mesures de soutien en milieu hospitalier ont été prises, qui comprenaient notamment une hydratation, un soutien électrolytique et une transfusion de plaquettes. Le patient en question s'est rétabli 15 jours après le surdosage. La dose maximale d'oxaliplatine administrée en une seule perfusion s'élevait à 825 mg. Le patient qui l'a reçue a souffert d'une occlusion intestinale, de déshydratation, de nausées, de flatulence et d'une distension abdominale. L'interruption du traitement a été suivie du rétablissement du patient.

Il n'existe pas d'antidote connu à TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE, aussi les patients que l'on soupçonne d'être victimes de surdosage doivent-ils être surveillés de près et recevoir un traitement de soutien.

***Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.***

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

L'oxaliplatine est un agent alkylant de type platine. Le déplacement non enzymatique du ligand labile oxalate qui s'effectue en solutions physiologiques produit plusieurs espèces réactives — notamment le monoquo- et le diaquo-1,2-diaminocyclohexane (DACH)-platine — qui se lient de manière covalente aux macromolécules. Il se crée ainsi des ponts interbrins et intrabrins dans l'ADN. Le platine se lie à la position N7 de 2 guanines adjacentes (GG), d'une adénine et d'une guanine adjacentes (AG) et de guanines séparées par un nucléotide (GNG), empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, cause des effets cytotoxiques et antinéoplasiques.

### **Pharmacodynamie**

L'activité antitumorale de l'oxaliplatine dans l'indication proposée a été confirmée *in vitro* et *in vivo* dans des modèles de cancer colorectal humain. L'oxaliplatine exerce une activité cytotoxique *in vitro* contre les cellules cancéreuses coliques HT29, CaCo2 et HEC59. En monothérapie, son activité antitumorale *in vivo* dans des xénogreffes de cellules cancéreuses coliques humaines HT-29 et DLD2 s'est révélée modérée. Dans un modèle de xénogreffe de tumeur colique humaine, l'activité *in vivo* de l'oxaliplatine s'ajoute à celle du 5-FU.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Les concentrations maximales de platine dans le sang, le plasma et l'ultrafiltrat plasmatique ont été atteintes à la fin de la perfusion d'oxaliplatine d'une durée de 2 heures, à raison de 8 mg/m<sup>2</sup>. Une faible variabilité interindividuelle de la C<sub>max</sub> a été observée dans le plasma et le sang entier (CV de 19 % et de 16 %, respectivement). La variabilité de la C<sub>max</sub> a été plus élevée dans l'ultrafiltrat (CV de 45 %). Après biotransformation *in vivo*, les espèces réactives de l'oxaliplatine se lient aux protéines plasmatiques, aux protéines cellulaires et à l'ADN. Les dérivés réactifs de l'oxaliplatine représentent une fraction du platine libre retrouvé dans l'ultrafiltrat plasmatique.

La C<sub>max</sub> obtenue après l'administration d'une unique perfusion IV d'oxaliplatine de 85 mg/m<sup>2</sup> (exprimée sous forme de platine ultrafiltrable) pendant 2 heures s'élève à 0,814 µg/mL.

La variabilité interindividuelle et la variabilité intra-individuelle relativement à l'exposition au platine ultrafiltrable (ASC<sub>0-48 h</sub>) évaluées après 3 cycles de traitement allaient de modérées à faibles (respectivement 23 % et 6 %). Aucune relation pharmacodynamique n'a été établie entre les taux de platine ultrafiltré et le profil d'innocuité et d'efficacité cliniques du médicament.

**Tableau XIII — Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration d'une dose unique d'oxaliplatine de 85 mg/m<sup>2</sup> aux 2 semaines**

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (µg•h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Moyenne	0,814	0,43	16,8	391	4,68	17,4	440
ÉT	0,193	0,35	5,74	406	1,4	6,35	199

**Distribution :** Le volume de distribution observé après l'administration d'une unique perfusion IV d'oxaliplatine de 85 mg/m<sup>2</sup> (exprimée sous forme de platine ultrafiltrable) pendant 2 heures s'élève à 440 L.

Au terme d'une perfusion d'oxaliplatine de 2 heures, la circulation générale contient environ 15 % du platine administré. Les 85 % restants se distribuent rapidement dans les tissus ou sont éliminés dans l'urine. Le ratio de distribution relative du platine entre les cellules sanguines, le plasma et l'ultrafiltrat plasmatique est d'environ 3,1:3,7:1,0.

Chez l'homme, la liaison du platine aux protéines plasmatiques est irréversible et dépasse les 90 %. Les principales protéines fixatrices sont l'albumine et les gammaglobulines. Le platine se lie également de manière irréversible aux érythrocytes et s'y accumule (par un facteur d'environ 2). Les valeurs de l'ASC témoignent d'une accumulation de platine statistiquement significative dans les cellules sanguines et indiquent une demi-vie terminale moyenne de 589 ± 89,8 heures.

Aucune accumulation de platine n'a été observée dans l'ultrafiltrat plasmatique après l'administration d'une dose de 85 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine toutes les 2 semaines.

**Métabolisme :** L'oxaliplatine subit une biotransformation non enzymatique importante chez les patients traités, si bien qu'au terme d'une perfusion de 2 heures, aucune trace du médicament

intact n'est décelable dans l'ultrafiltrat plasmatique. D'après les résultats d'études *in vitro*, les isoenzymes du cytochrome P<sub>450</sub> ne jouent aucun rôle dans le métabolisme de ce médicament.

Jusqu'à 17 dérivés du platine ont été observés dans des échantillons d'ultrafiltrat plasmatique provenant de patients traités. Parmi ceux-ci se trouvaient plusieurs métabolites cytotoxiques (monochloro-, dichloro-, monoquo- et diaquo-DACH-platine) ainsi qu'un certain nombre d'espèces conjuguées dépourvues d'effets cytotoxiques.

**Excrétion :** Après un traitement par l'oxaliplatine, les concentrations de platine ultrafiltrable diminuent de manière triphasique; deux phases de distribution relativement courtes ( $t_{1/2\alpha}$  : 0,43 h et  $t_{1/2\beta}$  : 16,8 h) sont observées dans un premier temps et sont suivies d'une phase d'élimination terminale très longue ( $t_{1/2\gamma}$  : 391 h).

Le platine est éliminé principalement par voie rénale. En effet, 5 jours après l'administration d'une perfusion unique d'oxaliplatine de 2 heures, environ 54 % du platine éliminé se retrouve dans l'urine, tandis que les selles n'en contiennent qu'environ 2 %. Le platine est éliminé du plasma à une vitesse (9 – 19 L/h) comparable ou supérieure au taux de filtration glomérulaire (TFG) moyen chez l'être humain (7,5 L/h). Le volume de distribution est élevé et présente une variabilité interindividuelle allant de 33 % à 45 %. Une diminution significative de la clairance du platine ultrafiltrable et du volume de distribution a été observée en présence d'insuffisance rénale ( $Cl_{Cr}$  de 12 à 57 mL/min), paramètres dont les valeurs respectives sont passées de  $17,6 \pm 2,18$  L/h et  $330 \pm 40,9$  L à  $9,95 \pm 1,91$  L/h et  $241 \pm 36,1$  L.

Il existe une étroite corrélation entre la clairance rénale du platine ultrafiltrable et le TFG (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Populations et états particuliers**

**Enfants :** Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants.

**Personnes âgées :** L'âge des patients (26 – 72 ans) n'a pas d'effet important sur la clairance du platine ultrafiltrable.

**Sexe :** Il n'existe pas de différence marquée entre la clairance du platine ultrafiltrable observée chez les hommes et celle qui a été observée chez les femmes.

**Insuffisance hépatique :** L'insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas d'incidence cliniquement significative sur la clairance du platine. Aucune augmentation des effets toxiques aigus de l'oxaliplatine n'a été observée dans le sous-groupe de patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours de la mise au point clinique du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Le platine étant éliminé principalement par voie rénale, l'ASC<sub>0-48 h</sub> du platine dans l'ultrafiltrat plasmatique augmente au fur et à mesure que la fonction rénale diminue. Ainsi, par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale ( $Cl_{Cr} > 80$  mL/min),

l'ASC<sub>0-48 h</sub> du platine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (Cl<sub>Cr</sub> de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl<sub>Cr</sub> de 30 à < 50 mL/min) ou grave (Cl<sub>Cr</sub> de < 30 mL/min) augmente respectivement d'environ 60 %, 140 % et 190 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

##### **TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE**

Conserver entre 15 °C et 25 °C, à l'abri du gel et de la lumière.

#### **DIRECTIVES PARTICULIÈRE DE MANIPULATION**

Comme tout autre produit potentiellement toxique, les solutions TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doivent être préparées et manipulées avec précaution.

Le personnel médical qui manipule ce produit cytotoxique doit prendre toutes les précautions nécessaires pour assurer sa propre protection et celle des autres. Si le concentré ou la solution pour perfusion TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE entre en contact avec la peau ou les muqueuses, celles-ci doivent être lavées immédiatement à grande eau.

Les techniques de manutention et les mesures d'élimination des agents anticancéreux doivent être prises en considération. Plusieurs lignes directrices ont été publiées à ce sujet (voir les références AMA Council Report, 1985; ASHP, 1990; ONS, 1988 et 1999; OSHA, 1986), mais il n'existe pas de consensus sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées.

#### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est offert en fioles de verre transparent à usage unique munies d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'une bague avec opercule rabattable. Chaque fiole renferme 50 mg, 100 mg ou 200 mg d'oxaliplatine sous forme de solution aqueuse stérile sans agent de conservation, dont la concentration est de 5 mg/mL. Le produit contient également de l'eau pour injection et du lactose monohydraté comme ingrédients non médicinaux.

Le bouchon des fioles de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est exempt de latex.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

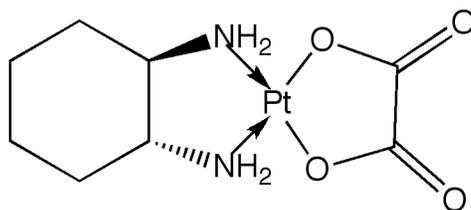
Dénomination commune : Oxaliplatine

Dénomination systématique : (SP-4-2)-[(1R,2R)-1,2-Cyclohexanediamine- $\kappa N, \kappa N'$ ][éthanedioato(2-)- $\kappa O^1, \kappa O^2$ ]platine

Formule moléculaire :  $C_8H_{14}N_2O_4Pt$

Masse moléculaire : 397,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'oxaliplatine est légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### ADMINISTRATION COMBINÉE D'OXALIPLATINE ET DE 5-FU/LV EN PERFUSION DANS LE TRAITEMENT D'APPOINT DU CANCER DU CÔLON

Une étude internationale à répartition aléatoire, multicentrique et ouverte a comparé l'efficacité et a évalué l'innocuité de l'oxaliplatine en combinaison avec une perfusion de 5-FU/LV avec celles d'une perfusion de 5-FU/LV seule chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III (stades B2 et C selon la classification de Duke) ayant subi une résection complète de la tumeur primitive. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie sans maladie (SSM) après trois ans dans ces deux groupes de traitement. La survie globale (SG) constituait le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. Le protocole de l'essai prévoyait une durée de traitement de 6 mois (12 cycles) pour l'ensemble des patients admis (voir André, 2004 et de Gramont, 2005 sous RÉFÉRENCES).

Au total, 2246 patients ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes de traitement, soit 1123 par groupe. Pour participer à cet essai, les patients devaient avoir entre 18 et 75 ans, présenter un cancer du côlon (dont le pôle inférieur de la tumeur était sus-péritonéal, soit  $\geq 15$  cm de la marge anale) de stade II ( $T_{3-4}$ ,  $N_0$ ,  $M_0$ ; B2 selon la classification de Duke) ou III (tout T,  $N_{1-2}$ ,  $M_0$ ; C selon la classification de Duke) confirmé par examen histologique, avoir subi (dans les 7 semaines précédant la répartition aléatoire) une résection complète de la tumeur primitive et ne présenter aucun signe de maladie résiduelle macroscopique ou microscopique. Les patients ne devaient avoir aucun antécédent de chimiothérapie, d'immunothérapie ou de radiothérapie. Ils devaient en outre présenter un indice fonctionnel de l'ECOG de 0, 1 ou 2 (indice fonctionnel de Karnofsky  $\geq 60$  %), une numération absolue des polynucléaires neutrophiles (NAPN)  $> 1,5 \times 10^9/L$ , une numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/L$ , une créatininémie  $\leq 1,25$  fois la limite supérieure de la normale (LSN), des taux de bilirubine totale, d'ASAT et d'ALAT  $< 2$  fois la LSN et un taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE)  $< 10$  ng/mL. La présence d'une neuropathie périphérique (de grade  $\geq 1$  selon les critères du NCI) constituait un critère d'exclusion.

Le tableau XIV ci-après présente les schémas posologiques utilisés dans les deux groupes de traitement.

**Tableau XIV — Schémas posologiques utilisés dans l'étude internationale sur le traitement d'appoint du cancer du côlon**

Groupe de traitement	Dose	Intervalle
Oxaliplatine + 5-FU/LV  FOLFOX4  (N = 1123)	<b>Jour 1:</b> Oxaliplatine : 85 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h) + LV : 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de  5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)  <b>Jour 2:</b> LV : 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)	<b>Aux 2 semaines  12 cycles</b>
5-FU/LV	<b>Jour 1:</b> LV: 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)	<b>Aux 2 semaines</b>

Groupe de traitement	Dose	Intervalle
(N = 1123)	<b>Jour 2:</b> LV: 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)	12 cycles

Les tableaux suivants présentent les caractéristiques initiales des patients et le traitement administré lors de l'étude susmentionnée. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes.

**Tableau XV — Caractéristiques initiales des patients de l'étude internationale sur le traitement d'appoint du cancer du côlon**

	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 1123	5-FU/LV N = 1123
Sexe : Hommes (%)	56,1	52,4
Femmes (%)	43,9	47,6
Âge médian (années)	61,0	60,0
< 65 ans (%)	64,4	66,2
≥ 65 ans (%)	35,6	33,8
<b>Indice fonctionnel de Karnofsky (KPS) (%)</b>		
100	29,7	30,5
90	52,2	53,9
80	4,4	3,3
70	13,2	11,9
≤ 60	0,6	0,4
<b>Atteinte principale (%)</b>		
Côlon, y compris le cæcum	54,6	54,4
Sigmoïde	31,9	33,8
Recto-sigmoïde	12,9	10,9
Autre segment du côlon, y compris le rectum	0,6	0,9
Occlusion intestinale (%)	17,9	19,3
Perforation (%)	6,9	6,9
<b>Stade de la tumeur au moment de la répartition aléatoire</b>		
II (T = 3, 4 N = 0, M = 0)	40,2	39,9
III (T = tout T, N = 1, 2, M = 0)	59,8	60,1
IV (T = tout T, N = tout N, M=1)	0	0
<b>Stadation – T (%)</b>		
T1	0,5	0,7
T2	4,5	4,8
T3	76,0	75,9
T4	19,0	18,5

	<b>Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 1123</b>	<b>5-FU/LV N = 1123</b>
<b>Stadation – N (%)</b>		
N0	40,2	39,9
N1	39,4	39,4
N2	20,4	20,7
<b>Stadation –M(%)</b>		
M1	0,4	0,8

**Tableau XVI — Répartition des traitements lors de l'étude internationale sur le traitement d'appoint du cancer du côlon**

	<b>Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 1108</b>	<b>5-FU/LV N = 1111</b>
<b>Intensité relative médiane de la dose (%)</b>		
5-FU	84,4	97,7
Oxaliplatine	80,5	s.o.
N <sup>bre</sup> médian de cycles	12	12
N <sup>bre</sup> médian de cycles comprenant de l'oxaliplatine	11	s.o.

Les tableaux et figures ci-après résument les résultats relatifs à la SSM et à la SG observés dans l'ensemble de la population étudiée ainsi que chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III, d'après une analyse en intention de traitement.

**Tableau XVII — Résumé des résultats de l'analyse sur la SSM et la SG**

<b>Critère d'évaluation (Suivi médian)</b>	<b>Ensemble de la population étudiée (FOLFOX4 c. LV5FU2)</b>	<b>Stade II (FOLFOX4 c. LV5FU2)</b>	<b>Stade III (FOLFOX4 c. LV5FU2)</b>
<b>SSM à 3 ans*</b> <b>(35,7 mois)</b>	78,2 % c. 72,9 % RRI : 0,77 [0,65-0,91] p = 0,002	87,0 % c. 84,3 % RRI : 0,80 [0,56-1,15] p = 0,23	72,2 % c. 65,3 % RRI : 0,76 [0,62-0,92] p = 0,005
<b>SSM à 5 ans</b> <b>(61,3 mois)</b>	73,5 % c. 67,3 % RRI : 0,78 [0,67-0,91]	84,0 % c. 80,4 % RRI : 0,84 [0,61-1,14]	66,4 % c. 58,5 % RRI : 0,76 [0,64-0,91]
<b>SG à 5 ans**</b> <b>(61,3 mois)</b>	81,8 % c. 79,4 % RRI : 0,91 [0,75-1,10]	89,8 % c. 90,3 % RRI : 1,10 [0,74-1,65]	76,3 % c. 72,1 % RRI : 0,86 [0,69-1,06]
<b>SSM à 6 ans</b> <b>(73,4 mois)</b>	73,3 % c. 67,4 % RRI : 0,80 [0,68-0,93]	83,7 % c. 79,9 % RRI : 0,84 [0,62-1,14]	66,4 % c. 58,9 % RRI : 0,78 [0,65-0,93]

Critère d'évaluation (Suivi médian)	Ensemble de la population étudiée (FOLFOX4 c. LV5FU2)	Stade II (FOLFOX4 c. LV5FU2)	Stade III (FOLFOX4 c. LV5FU2)
<b>SG à 6 ans***</b>  <b>( 81,9 mois)</b>	78,5 % c. 75,8 %  RRI : 0,85 [0,71-1,01]	86,8 % c. 86,8 %  RRI : 1,00 [0,70-1,43]	72,9 % c. 68,3 %  RRI : 0,80 [0,66-0,98]

RRI : Rapport des risques instantanés; valeur de p selon le test de Mantel-Haenszel.

\* Critère d'évaluation principal de l'efficacité prévu au protocole.

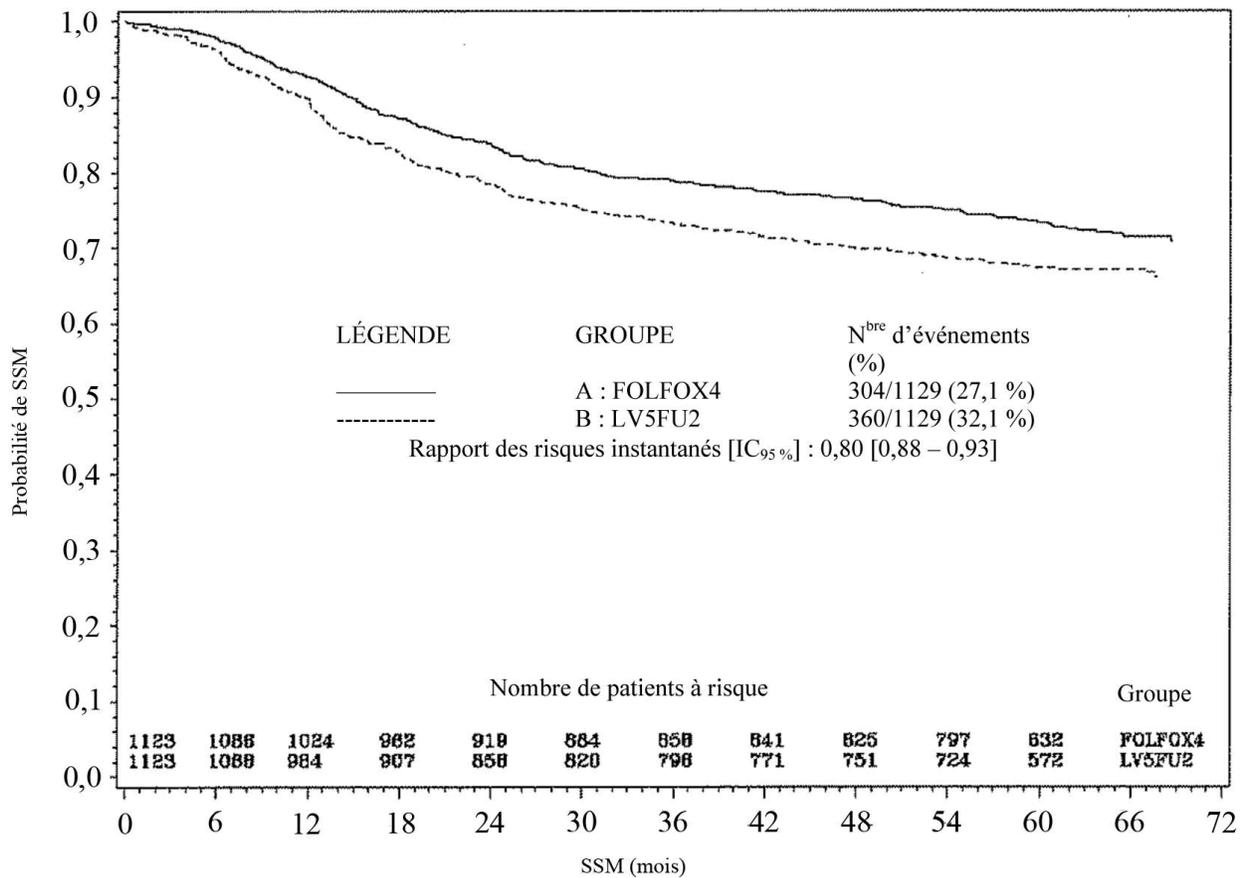
\*\* Le protocole original prévoyait un suivi de 5 ans.

\*\*\* Les résultats de la présente analyse, effectuée après l'analyse de la SG à 5 ans, montrent une amélioration quantitative de la SG uniquement chez les patients atteints d'un cancer de stade III.

Par comparaison avec les résultats observés dans le groupe n'ayant reçu que la perfusion de 5-FU/LV, l'administration d'oxaliplatine en combinaison avec la perfusion de 5-FU/LV a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSM à 3 ans (critère d'évaluation principal de l'efficacité prévu au protocole) chez l'ensemble de la population à l'étude et les patients atteints d'un cancer de stade III, mais non chez les patients souffrant d'un cancer de stade II. Les effets bénéfiques du traitement sur la SSM étaient encore présents lors des évaluations à 5 ans et à 6 ans (suivi médian : 73,4 mois). Dans cet essai, 723 des sujets sous oxaliplatine plus perfusion de 5-FU/LV avaient moins de 65 ans et 400 d'entre eux avaient 65 ans ou plus. Les effets de l'oxaliplatine sur la SSM des patients de 65 ans ou plus n'ont pas été concluants.

La figure 1 présente les courbes de SSM de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu l'oxaliplatine en combinaison avec la perfusion de 5-FU/LV ainsi que pour ceux n'ayant reçu que le 5-FU/LV, pour l'ensemble de la population (analyse en intention de traitement).

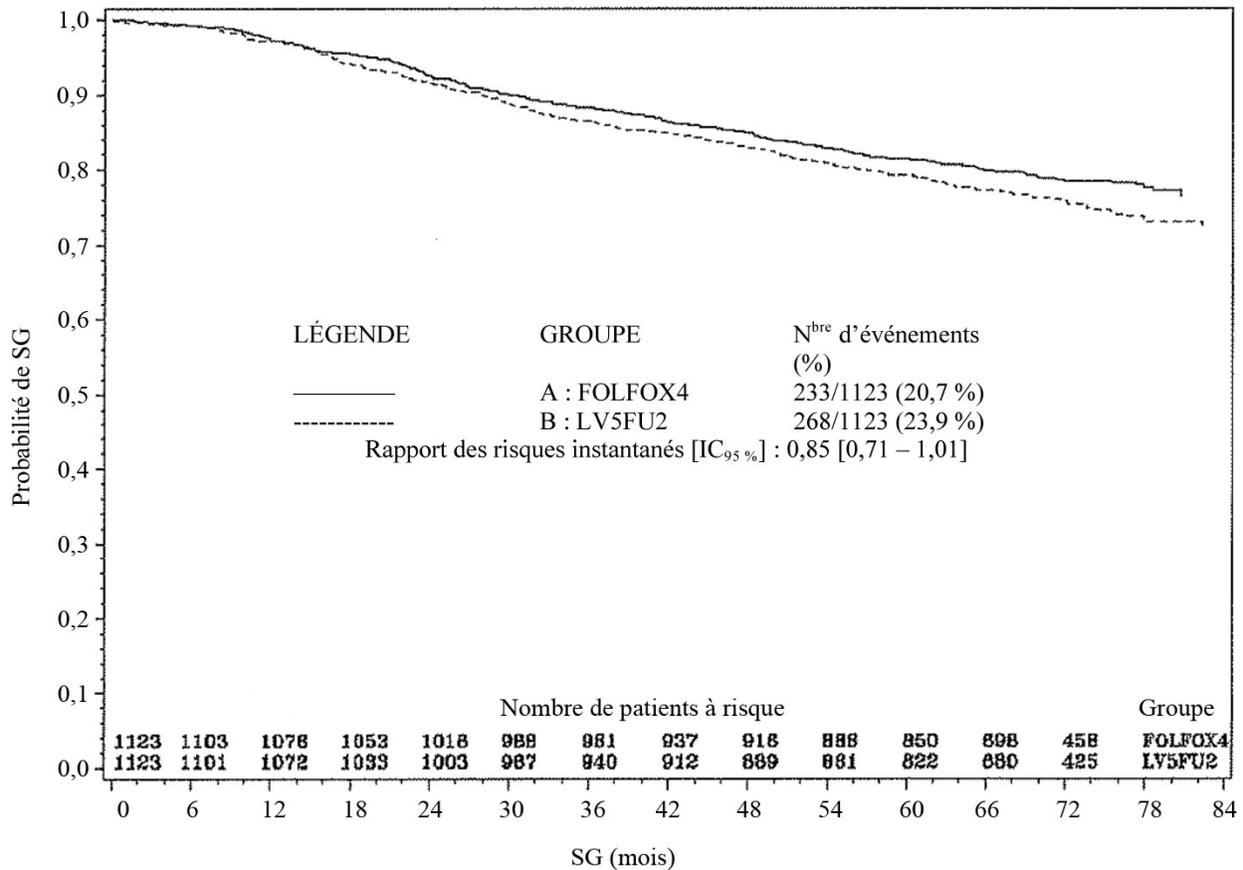
**Figure 1. Courbes de SSM de Kaplan-Meier par groupe de traitement (date de clôture : 1<sup>er</sup> juin 2006) – Analyse en intention de traitement.**



Une amélioration quantitative de la SG (critère d'évaluation secondaire de l'efficacité) a été observée au moment du suivi médian à 81,9 mois chez les patients atteints d'un cancer de stade III, mais non dans l'ensemble de la population à l'étude ni chez les patients atteints d'un cancer de stade II.

La figure 2 présente les courbes de SG de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu l'oxaliplatine en combinaison avec une perfusion de 5-FU/LV ainsi que pour ceux n'ayant reçu que le 5-FU/LV, pour l'ensemble de la population (analyse en intention de traitement).

**Figure 2. Courbes de SG de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu l'oxaliplatine en combinaison avec une perfusion de 5-FU/LV et pour les patients n'ayant reçu qu'une perfusion de 5-FU/LV – Population en intention de traitement.**



### **ADMINISTRATION COMBINÉE D'OXALIPLATINE ET DE 5-FU/LV CHEZ DES PATIENTS N'AYANT REÇU AUCUN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**

Une étude intergroupe à répartition aléatoire, multicentrique et ouverte avec groupe témoin, commanditée par le NCI et dirigée par le North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) a été menée en Amérique du Nord. Au total, 7 groupes de patients ont été admis à différentes étapes de sa réalisation, mais en raison de modifications apportées aux normes de traitement, d'effets toxiques ou par souci de simplification, on a mis fin à la participation de quatre d'entre eux. Au cours de l'étude, le traitement administré initialement au groupe témoin a été changé pour une combinaison d'irinotécan et de 5-FU/LV (voir Goldberg, 2004 sous RÉFÉRENCES).

Les résultats ci-dessous présentent une comparaison de l'efficacité et de l'innocuité de deux schémas posologiques expérimentaux — oxaliplatine en combinaison avec une perfusion de 5-FU/LV et oxaliplatine plus irinotécan — avec celles d'un traitement témoin approuvé —

irinotécan en combinaison avec le 5-FU/LV — après répartition aléatoire simultanée de 795 patients n’ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique.

Une fois l’admission des patients terminée, la dose de la combinaison irinotécan plus 5-FU/LV a dû être réduite en raison d’effets toxiques. Les critères d’inclusion de cette étude étaient les suivants : avoir au moins 18 ans et être atteint d’un adénocarcinome colorectal avancé localisé, récurrent localisé ou métastatique, non susceptible d’être guéri par chirurgie, ni susceptible de répondre à une radiothérapie à visée curative, mesurable, évaluable et confirmé par examen histologique, avoir un indice fonctionnel de l’ECOG se situant entre 0 et 2, présenter une numération granulocytaire  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , une numération plaquettaire  $\geq 100 \times 10^9/L$ , un taux d’hémoglobine  $\geq 9,0 \text{ g/dL}$  (90 g/L), une créatininémie  $\leq 1,5$  fois la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine totale  $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$  (25  $\mu\text{mol/L}$ ), un taux d’ASAT  $\leq 5$  fois la LSN et un taux de phosphatases alcalines  $\leq 5$  fois la LSN. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement d’appoint après la résection d’une tumeur de stade II ou III n’ayant pas récidivé dans les 12 mois suivants. Les patients ont été stratifiés en fonction des caractéristiques suivantes : indice fonctionnel de l’ECOG (0, 1 ou 2), antécédents de chimiothérapie d’appoint (oui/non), antécédents d’immunothérapie (oui/non) et âge ( $< 65 \text{ ans}$ / $\geq 65 \text{ ans}$ ).

Bien que le protocole de l’essai ne comportât aucune précision quant à l’administration d’un traitement après la fin de l’étude, 65 % à 72 % des patients ont reçu une chimiothérapie additionnelle après l’interruption des traitements à l’étude dans tous les groupes. Ainsi, 58 % des patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV ont reçu un traitement à base d’irinotécan et, inversement, 23 % des patients sous irinotécan plus 5-FU/LV ont reçu un traitement comprenant de l’oxaliplatine. À noter que l’oxaliplatine n’était pas commercialisé lors de l’essai.

Le tableau XVIII ci-après présente les schémas posologiques utilisés dans les trois groupes de traitement à l’étude.

**Tableau XVIII — Schémas posologiques utilisés dans l’étude nord-américaine chez les patients n’ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique**

Groupe de traitement	Dose	Intervalle
Oxaliplatine + 5-FU/LV FOLFOX4 (N = 267)	Jour 1: Oxaliplatine : 85 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h) + LV 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivi de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)  Jour 2: LV 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)	Aux 2 semaines
Irinotécan + 5-FU/LV IFL (N = 264)	Jour 1 : Irinotécan 125 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 90 min) + LV 20 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 15 min ou injection IV directe), suivi de 5-FU : 500 mg/m <sup>2</sup> (bolus IV hebdomadaire x 4 semaines)	Aux 6 semaines
Oxaliplatine + Irinotécan IROX (N = 264)	Jour 1 : Oxaliplatine : 85 mg/m <sup>2</sup> IV (perfusion de 2 h) + irinotécan 200 mg/m <sup>2</sup> IV sur 30 minutes	Aux 3 semaines

LV : Leucovorine

Le tableau XIX présente les données démographiques des patients ayant participé à l'étude susmentionnée, de même que les traitements administrés.

**Tableau XIX — Données démographiques et traitements administrés dans l'étude nord-américaine sur le cancer colorectal métastatique**

	<b>Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 267</b>	<b>Irinotécan + 5-FU/LV N = 264</b>	<b>Oxaliplatine + Irinotécan N = 264</b>
Sexe : Hommes (%)	58,8	65,2	61,0
Femmes (%)	41,2	34,8	39,0
Âge médian (années)	61,0	61,0	61,0
< 65 ans (%)	61,0	62,1	62,5
≥ 65 ans (%)	39,0	37,9	37,5
ECOG (%)			
0, 1	94,4	95,5	94,7
2	5,6	4,5	5,3
Organes touchés (%)			
Côlon seulement	0,7	0,8	0,4
Foie seulement	39,3	44,3	39,0
Foie et autre(s) organe(s)	41,2	38,6	40,9
Poumons seulement	6,4	3,8	5,3
Autre(s) organe(s) (y compris les ganglions lymphatiques)	11,6	11,0	12,9
Non précisé	0,7	1,5	1,5
Antécédents de radiothérapie (%)	3,0	1,5	3,0
Antécédents de chirurgie (%)	74,5	79,2	81,8
Antécédents de traitement d'appoint (%)	15,7	14,8	15,2

La durée des cycles de traitement était de 2 semaines dans le cas du schéma oxaliplatine plus 5-FU/LV, de 6 semaines dans celui du schéma irinotécan plus 5-FU/LV et de 3 semaines chez les patients sous oxaliplatine plus irinotécan. Le nombre médian de cycles administrés par patient dans chacun de ces groupes a été de respectivement 10 (23,9 semaines), 4 (23,6 semaines) et 7 (21,0 semaines).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'intervalle sans progression de la maladie (ISP), tandis que la survie globale (SG) et le taux de réponse (TR) constituaient les critères d'évaluation secondaires.

D'après l'évaluation du chercheur responsable, la combinaison oxaliplatine plus 5-FU/LV a entraîné une prolongation de l'ISP et de la SG et une augmentation du TR significativement plus élevées que le schéma irinotécan plus 5-FU/LV. Les données relatives à l'efficacité de ces traitements sont résumées dans le tableau XX ci-dessous.

**Tableau XX — Résumé des données sur l'efficacité**

	<b>Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 267</b>	<b>Irinotécan + 5-FU/LV N = 264</b>	<b>Oxaliplatine + Irinotécan N = 264</b>
<b>Survie globale (ITT)</b>			
Nombre de décès N (%)	155 (58,1)	192 (72,7)	175 (66,3)
Survie médiane (mois)	19,4	14,6	17,6
RRI et (IC <sub>95%</sub> )	0,65 (0,53 – 0,80)*		
Valeur de p	< 0,0001*	—	—
<b>ISP (ITT, évaluation du chercheur)</b>			
Progresseurs (%)	82,8	81,8	89,4
ISP médian (mois)	8,7	6,9	6,5
RRI et (IC <sub>95%</sub> )	0,74 (0,61 – 0,89)*		
Valeur de p	0,0014*	—	—
<b>Taux de réponse (évaluation du chercheur)**</b>			
Patients dont la maladie est mesurable	210	212	215
Réponse complète N (%)	13 (6,2)	5 (2,4)	7 (3,3)
Réponse partielle N (%)	82 (39,0)	64 (30,2)	67 (31,2)
Réponses complète et partielle N (%)	95 (45,2)	69 (32,5)	74 (34,4)
IC <sub>95%</sub>	(38,5 – 52,0)	(26,2 – 38,9)	(28,1 – 40,8)
Valeur de p	0,0075*	—	—

ITT : Intention de traitement.

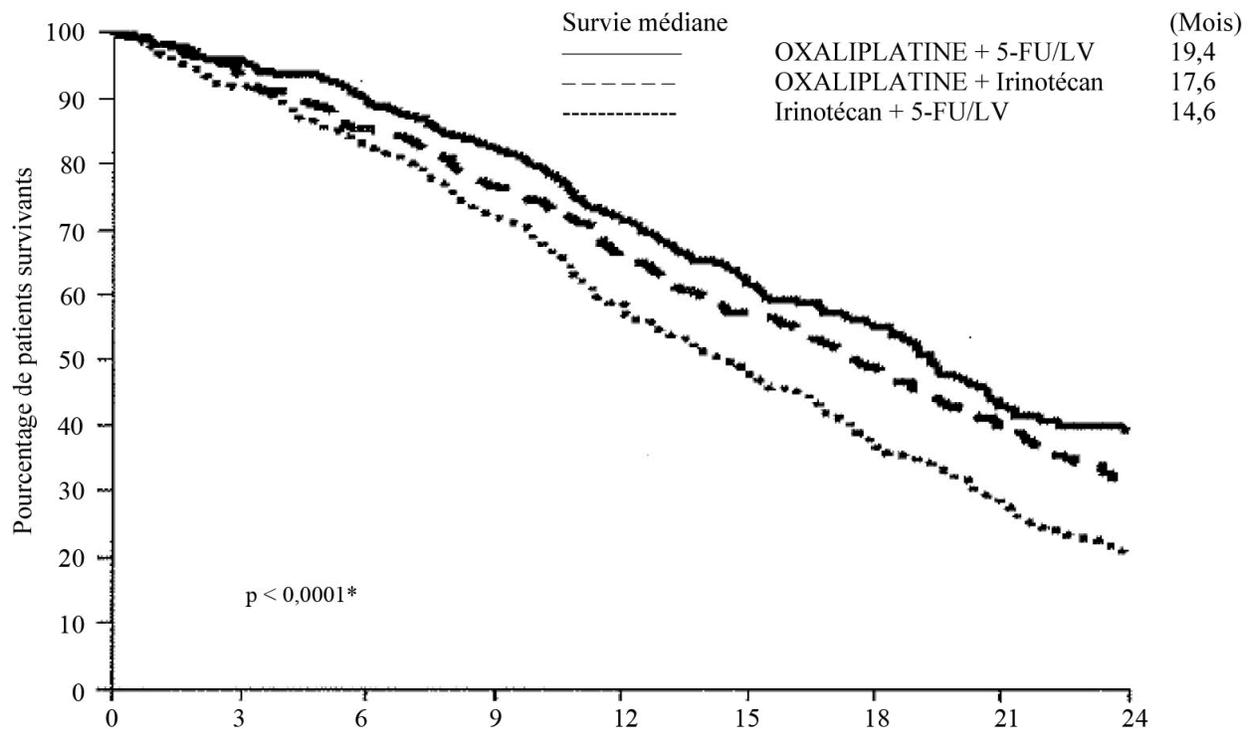
\* Par comparaison avec le groupe sous irinotécan plus 5-FU/LV (IFL).

\*\* Selon le nombre total de patients dont la maladie était mesurable au début de l'étude.

Les résultats de l'analyse du taux de réponse et de l'intervalle sans progression de la maladie reposent sur une évaluation effectuée sans insu par le chercheur responsable.

La figure 3 présente les courbes de survie de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu les combinaisons oxaliplatine plus 5-FU/LV, oxaliplatine plus irinotécan et irinotécan plus 5-FU/LV.

**Figure 3. Courbe de SG de Kaplan-Meier par groupe de traitement.**



\* Test de Mantel-Haenszel comparant la combinaison oxaliplatine + 5-FU/LV avec la combinaison irinotécan + 5-FU/LV

Une analyse de sous-groupes prédéfinis a montré que le surcroît de survie chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV plutôt que sous irinotécan plus 5-FU/LV semblait se maintenir dans les divers sous-groupes classés selon l'âge, les antécédents de traitement d'appoint et le nombre d'organes touchés.

Les résultats de l'étude auxiliaire EFC2962, menée chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable (oxaliplatine plus 5-FU/LV p/r à 5-FU/LV), ont montré que l'ajout d'oxaliplatine au schéma thérapeutique entraîne une prolongation de la survie sans progression de la maladie et une augmentation du taux de réponse, mais que la durée de la survie globale, selon l'analyse avant correction, n'augmente pas de façon significative. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 suivants a été plus élevée chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV que chez ceux uniquement sous 5-FU/LV : vomissements (5 % c. 2 %), diarrhée (12 % c. 5 %) et stomatite (6 % c. 1 %) (voir de Gramont, 2000 sous RÉFÉRENCES).

#### **ADMINISTRATION COMBINÉE D'OXALIPLATINE ET DE 5-FU/LV CHEZ DES PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**

Une étude de supériorité multicentrique ouverte à répartition aléatoire comprenant trois groupes de traitement a été menée aux États-Unis et au Canada, afin de comparer l'efficacité et l'innocuité

des traitements suivants chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique : 1) oxaliplatine en combinaison avec une perfusion de 5-FU/LV, 2) 5-FU/LV en monothérapie administré à la même dose et selon le même schéma posologique que pour le traitement combiné et 3) oxaliplatine en monothérapie. Tous les patients avaient connu une récurrence ou une progression du cancer lors d'un traitement de première intention (à savoir 5-FU/LV administré en bolus avec de l'irinotécan) ou dans les 6 mois qui ont suivi.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie globale, tandis que l'intervalle sans progression de la maladie (ISP) et le taux de réponse (TR) constituaient les critères d'évaluation secondaires (voir Rothenberg, 2003 sous RÉFÉRENCES).

Au total, 821 patients ont été admis à cette étude, dont les critères d'inclusion étaient les suivants : avoir au moins 18 ans, présenter un adénocarcinome colorectal non résectuable, mesurable et confirmé par examen histologique, et avoir un indice fonctionnel de Karnofsky  $\geq 50$  %. Les patients devaient également présenter des taux de SGOT (ASAT), de SGPT (ALAT) et de phosphatases alcalines  $\leq 2$  fois la LSN établie par l'institution, sauf en présence de métastases hépatiques décelées au départ par tomодensitométrie (TDM) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM), auquel cas, la limite acceptable était de  $\leq 5$  fois la LSN. Les antécédents de radiothérapie ne constituaient pas un critère d'exclusion si le traitement avait pris fin au moins 3 semaines avant la répartition aléatoire des sujets.

Le tableau XXI ci-après présente les schémas posologiques utilisés dans les trois groupes de traitement à l'étude.

**Tableau XXI — Schémas posologiques utilisés dans l'étude américano-canadienne chez les patients atteints de cancer colorectal rebelle ou récidivant**

Groupe de traitement	Dose	Intervalle
Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 270)	Jour 1 : Oxaliplatine : 85 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h) + LV 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivi de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)  Jour 2 : LV 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)	Aux 2 semaines
5-FU/LV (N = 272)	Jour 1 : LV 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)  Jour 2 : LV 200 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h), suivie de 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus), 600 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 22 h)	Aux 2 semaines
Oxaliplatine (N = 274)	Jour 1 : Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 2 h)	Aux 2 semaines

Les patients admis à l'étude pour une évaluation de la réponse tumorale devaient avoir présenté au moins une lésion  $\geq 20$  mm (mesure unidimensionnelle) à la TDM classique ou à l'IRM, ou  $\geq 10$  mm (mesure unidimensionnelle) à la TDM hélicoïdale. Le taux de réponse tumorale et la progression ont été évalués tous les 3 cycles (6 semaines) à l'aide des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), jusqu'à l'obtention de signes radiologiques de progression de la maladie ou pendant les 13 mois suivant l'administration de la première dose du traitement à

l'étude, selon la première éventualité. Les taux de réponse confirmée s'appuyaient sur les résultats de deux évaluations distinctes de la tumeur, effectuées à au moins 4 semaines d'intervalle.

Le tableau XXII présente les données démographiques des patients de cette étude.

**Tableau XXII — Données démographiques de l'étude américano-canadienne chez les patients atteints de cancer colorectal rebelle ou récidivant**

	5-FU/LV (N = 272)	Oxaliplatine (N = 274)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 270)
Sexe : Hommes (%)	55,9	59,9	56,7
Femmes (%)	44,1	40,1	43,3
Âge médian (ans)	59,0	59,0	59,0
Race (%)			
Caucasiens	86,4	85,0	87,4
Noirs	7,0	8,0	7,0
Asiatiques	1,8	1,5	2,2
Autre race	4,8	5,5	3,3
Indice fonctionnel de Karnofsky (%)			
70 – 100	95,6	96,5	97,4
50 – 60	3,0	3,3	2,6
Non précisé	1,5	0,4	0,0
Antécédents de chimiothérapie d'appoint (%)	29,4	33,2	33,0
Dans l'affirmative (%)			
TT d'appoint (Saltz)	0,7	3,3	1,5
5-FU seulement	4,0	4,0	7,4
5-FU + LV	21,3	21,5	20,7
5-FU + LV + autre	1,8	1,5	0,0
5-FU + autre	1,1	1,8	2,2
Autre	0,4	1,1	1,1
Antécédents de radiothérapie (%)	24,6	20,8	23,7
Antécédents de chirurgie d'un cancer du côlon/rectum (%)	96,0	89,8	91,9
Nombre de foyers métastatiques (%)			
1	36,0	34,7	34,8
≥ 2	64,0	65,3	65,2
Atteinte hépatique (%)			
Foie seulement	22,1	24,8	19,3
Foie + autre	60,7	57,3	55,6

Le nombre médian de cycles administrés par patient s'est chiffré à 7 chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV, à 3 chez les patients sous 5-FU/LV seulement, et à 4 chez les patients n'ayant reçu que l'oxaliplatine.

L'analyse finale, effectuée après la survenue de 90 % des événements dans la population en ITT, n'a fait ressortir aucune différence statistiquement significative entre la survie globale — critère d'évaluation principal — observée chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV et celle observée chez les patients n'ayant reçu que l'association 5-FU/LV. En effet, la survie globale médiane a été de 9,9 mois chez les premiers (IC<sub>95</sub> % : 9,1 – 10,5) et de 8,8 mois chez les seconds (IC<sub>95</sub> % : 7,3 – 9,3, test stratifié de Mantel-Haenszel, p = 0,09, valeur non statistiquement

significative). Cette étude n'a donc pas permis de montrer si l'ajout d'oxaliplatine au 5-FU/LV entraîne une amélioration statistiquement significative de la survie globale.

L'analyse des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité a montré que le taux de réponse et l'intervalle sans progression de la maladie étaient plus élevés chez les patients sous oxaliplatine plus 5-FU/LV que chez les patients sous 5-FU/LV ou oxaliplatine seuls. Les données relatives à l'efficacité de ces traitements sont résumées dans les tableaux XXIII à XXV ci-dessous.

**Tableau XXIII — Résumé des données sur la survie globale – Patients en ITT (analyse actualisée)**

	<b>5-FU/LV (N = 272)</b>	<b>Oxaliplatine (N = 274)</b>	<b>Oxaliplatine+ 5-FU/LV (N = 270)</b>
Nombre de décès	252 (92,6)	251 (91,6)	246 (91,1)
Survie médiane (mois)	8,8	8,1	9,9
(IC <sub>95</sub> %)	(7,3 – 9,3)	(7,2 – 8,7)	(9,1 – 10,5)

**Tableau XXIV — Taux de réponse (Analyse en ITT)**

	<b>5-FU/LV (N = 272)</b>	<b>Oxaliplatine (N = 274)</b>	<b>Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 270)</b>
Taux de réponse*	2 (0,7)	3 (1,1)	30 (11,1)
IC <sub>95</sub> %	0-2,7%	0,2-3,2%	7,6-15,5%
Valeur de p <sup>a</sup>	0,001 ( <b>Oxaliplatine + 5-FU/LV p/r à 5-FU/LV</b> )		
RC + RP + MS, n (%)	132 (48,5)	127 (46,4)	198 (73,3)
IC <sub>95</sub> %	42,4-54,7	40,3-52,5	67,6-78,6

\* Partielles, toutes les réponses ont été confirmées par un examen radiologique indépendant.

a Établie selon la méthode exacte de Fisher.

RC : réponse complète; RP : réponse partielle; MS : maladie stable; IC : intervalle de confiance

**Tableau XXV — Résumé des données sur l'intervalle sans progression\***

<b>Groupe</b>	<b>5-FU/LV (N = 272)</b>	<b>Oxaliplatine (N = 274)</b>	<b>Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 270)</b>
N <sup>bre</sup> de progresseurs, n (%)	173 (63.6)	195 (71.2)	164 (60.7)
ISP médian (mois)	2.6	2.1	5.3
IC <sub>95</sub> %	1.8-2.9	1.6-2.7	4.7-6.1
Valeur de p <sup>b</sup>	0,001 ( <b>Oxaliplatine + 5-FU/LV p/r à 5-FU/LV</b> )		

\* Confirmé par un examen radiologique indépendant.

b Établie selon le test stratifié de Mantel-Haenszel.

ISP : Intervalle sans progression.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

#### **Études *in vitro***

##### OXALIPLATINE COMME AGENT SEUL

Comme agent seul, l'oxaliplatine possède un large spectre d'activité cytotoxique et antiproliférative *in vitro* contre diverses lignées cellulaires tumorales murines et humaines.

L'oxaliplatine est un nouvel antinéoplasique dont l'atome platine est complexé au 1,2-diaminocyclohexane (DACH) dans la conformation *trans*-(R,R) et dont le groupe nucléofuge est constitué par la portion oxalate. Après biotransformation du produit *in vivo*, les dérivés réactifs de l'oxaliplatine se lient aux protéines plasmatiques, aux protéines cellulaires et à l'ADN. Comme d'autres agents cytotoxiques à base de platine, l'oxaliplatine forme des adduits platine-ADN, ce qui empêche la réplication et la transcription de l'ADN. L'oxaliplatine possède toutefois un profil cytotoxique différent. D'après les études *in vitro*, l'oxaliplatine est efficace contre les lignées cellulaires tumorales coliques HT-29, CaCo2 et HEC59. L'oxaliplatine exerce également une activité *in vitro* contre les lignées cellulaires résistantes au cisplatine.

##### OXALIPLATINE EN COMBINAISON

L'emploi d'oxaliplatine en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques classiques a fait l'objet de plusieurs études de cytotoxicité tumorale menées *in vitro*.

Les résultats obtenus montrent que la combinaison oxaliplatine plus 5-FU exerce une activité cytotoxique synergique contre la lignée de cellules coliques CaCo2 et la lignée HT-29FU résistante au 5-FU, mais non contre les cellules coliques HT-29. Par contre, en combinaison avec le CPT-11, l'oxaliplatine a fait montre cette fois d'une activité synergique contre les cellules cancéreuses HT-29.

#### **Activité antitumorale *in vivo***

##### OXALIPLATINE EN MONOTHÉRAPIE

En monothérapie, l'oxaliplatine exerce une activité antitumorale *in vivo* modérée dans des modèles humains de carcinome du côlon. L'utilisation d'une dose unique de 45 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine inhibe la croissance tumorale de 20,5 % et de 51,2 % dans des modèles de xénogreffes de cellules HT-29 et DLD2 respectivement.

##### OXALIPLATINE EN COMBINAISON

Les résultats d'études *in vivo* ayant évalué plusieurs combinaisons d'oxaliplatine avec d'autres agents montrent que les effets de ce médicament sur divers modèles tumoraux sont additifs, voire synergiques lorsqu'il est utilisé avec certains anticancéreux. Plus particulièrement, l'oxaliplatine utilisé en combinaison avec le 5-FU a produit des effets additifs contre une tumeur colique

humaine chez des souris athymiques. Une augmentation de la toxicité générale a été observée lorsque le 5-FU/FA a été combiné à l'oxaliplatine. L'utilisation d'oxaliplatine (45 mg/m<sup>2</sup> dans du soluté salin) en combinaison avec le CTP-11 (150 mg/m<sup>2</sup>, IV) a entraîné une inhibition de la croissance tumorale de 97,7 %, proportion qui n'a atteint que 90 % dans le cas du CTP-11 employé seul. La combinaison CPT-11 plus oxaliplatine a entraîné un certain nombre de décès par intoxication.

### **Mode d'action antitumoral**

Le déplacement non enzymatique du ligand labile oxalate qui s'effectue en solutions physiologiques produit plusieurs espèces réactives transitoires — notamment le monoquo- et le diaquo-1,2-diaminocyclohexane (DACH)-platine — qui se lient de manière covalente aux macromolécules. Il se crée ainsi des ponts interbrins et intrabrins dans l'ADN. Le platine se lie à la position N7 de 2 guanines adjacentes, d'une adénine et d'une guanine adjacentes et de guanines séparées par un nucléotide, empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, cause des effets cytotoxiques et antitumoraux.

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration intraveineuse du médicament à des souris (17 mg/kg ou 51 mg/m<sup>2</sup>), la concentration plasmatique de platine total a d'abord diminué dans les quelques minutes qui ont suivi, la C<sub>max</sub> se chiffrant alors à 15,57 µg/mL, après quoi la diminution a été plus progressive (t<sub>1/2β</sub> : 0,82 h). La concentration de platine libre a atteint une C<sub>max</sub> de 12,16 µg/mL (ASC<sub>0-∞</sub> : 3,27 µg•h/mL), puis elle a subi une décroissance rapide, se traduisant par une t<sub>1/2</sub> de 6,7 minutes. Une heure après l'administration du médicament, elle n'était plus mesurable. La concentration de platine dans les érythrocytes varie peu au fil du temps, ce qui témoigne probablement du captage massif du médicament par ces cellules.

Chez le lapin mâle ayant reçu une injection intraveineuse d'oxaliplatine (3,97 mg/kg ou 44 mg/m<sup>2</sup>), la concentration plasmatique de platine ultrafiltré a baissé de façon biexponentielle et a été décelable jusqu'à 60 minutes après l'administration de la dose.

Chez le chien, l'administration d'une perfusion IV de 2 heures de 7,5 ou 10 mg/kg (150 ou 200 mg/m<sup>2</sup>) d'oxaliplatine dans une solution de dextrose à 5 % a produit une exposition au platine de l'ultrafiltrat plasmatique (ASC = 11,7 µg•h/mL pour la dose de 7,5 mg/kg et 14,3 µg•h/mL pour la dose de 10 mg/kg) comparable à celle produite par l'administration d'une dose de 130 mg/m<sup>2</sup> (ASC = 11,9 µg•h/mL) chez l'être humain. Les concentrations maximales de platine dans l'ultrafiltrat plasmatique (C<sub>max</sub> = 1,95 et 3,11 µg/mL) ont été atteintes à la fin de la perfusion (t<sub>max</sub> = 2 h), après quoi elles ont diminué de façon biphasique, donnant une demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) d'environ 24 heures. La concentration de platine a été plus élevée dans le sang et le plasma que dans l'ultrafiltrat plasmatique, et elle a diminué beaucoup plus lentement. Le profil du plasma sanguin a été semblable à celui du plasma (t<sub>1/2</sub> = 115 – 125 h). La dose d'oxaliplatine approuvée chez l'être humain est de 85 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines, en combinaison avec le 5-FU/LV (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Distribution**

Des études sur la distribution tissulaire de l'oxaliplatine ont été menées chez des souris, des rats porteurs de tumeurs et des lapins. Chez toutes les espèces étudiées, les concentrations les plus élevées de platine ont été décelées dans la rate, puis dans les reins et le foie. Lors d'une étude menée chez des rats porteurs de tumeurs, les doses réelles d'oxaliplatine administrées par voie intrapéritonéale étaient probablement plus faibles que celles indiquées, en raison de l'instabilité du produit dans la solution saline utilisée comme excipient. Des signes de captage du platine dans des tumeurs coliques (CC 531) ont toutefois été observés.

Chez la souris, l'administration d'une dose intraveineuse unique d'oxaliplatine de 17 mg/kg a été suivie d'une distribution importante du platine dans l'ensemble des tissus, sauf dans le cerveau, où les taux étaient négligeables. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans la rate (signe du captage par les érythrocytes) et les reins 24 heures après l'administration de la dose. Au bout de 96 heures, les taux de platine avait diminué, mais dans la rate ils étaient toujours élevés.

Le platine provenant de l'oxaliplatine s'est également distribué abondamment dans les tissus du lapin à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 10  $\mu\text{mol/kg}$  (3,97 mg/kg ou 44 mg/m<sup>2</sup>) du médicament. Les concentrations les plus élevées de platine ont été décelées dans les reins et la rate. De même que chez la souris, aucune trace de platine n'a été décelée dans le cerveau des lapins traités, ce qui indique que l'oxaliplatine et ses dérivés ne pénètrent pas dans le système nerveux central ou ne s'y accumulent pas.

## **Métabolisme**

Les produits de biotransformation de l'oxaliplatine ont été étudiés dans des systèmes *in vitro* et *in vivo*. Les produits de biotransformation *in vitro* de l'oxaliplatine ont été examinés dans le sang du rat. De plus, on a utilisé de l'oxaliplatine tritié pour déterminer les produits de biotransformation du médicament dans le sang et les microsomes hépatiques humains, ainsi que dans des échantillons de sang et d'urine de chien. Chez toutes les espèces étudiées, l'incubation de l'oxaliplatine dans du sang entier a donné lieu à la formation de plusieurs produits de biotransformation. Pour ce qui est de la biotransformation *in vivo*, une étude a été menée chez le chien. Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 3,6 mg/kg (72 mg/m<sup>2</sup>) d'oxaliplatine tritié aux animaux, on a prélevé des échantillons d'ultrafiltrat plasmatique et d'urine afin d'examiner les produits radiomarqués qu'ils contenaient.

Les résultats de cette étude révèlent que l'oxaliplatine subit une biotransformation non enzymatique rapide qui commence par le déplacement du groupe oxalate par divers nucléophiles, ce qui mène à la formation de nombreuses espèces, notamment les dérivés chloro et aquo-DACH-platine, de même qu'à la formation d'adduits du DACH-platine avec des acides aminés, dont la méthionine. La plupart de ces métabolites de l'oxaliplatine semblent être généralement présents chez toutes les espèces étudiées. La voie métabolique qui mène au diaquo-DACH-platine et aux dérivés apparentés serait celle, croit-on, qui produit les espèces activées qui interagissent avec l'ADN cellulaire. Chez le chien, seulement 10 % de la dose d'oxaliplatine a été retrouvée sous forme inchangée dans l'ultrafiltrat plasmatique à la suite d'une perfusion de 1,5 heure. Quatre produits de biotransformation majeurs ont été observés dans l'ultrafiltrat plasmatique, dont le monochloro-DACH-platine et le dichloro-DACH-platine. Deux heures après la perfusion, la plus grande partie de la radioactivité décelée dans l'ultrafiltrat plasmatique provenait de deux

composés inconnus. Quatre produits de biotransformation majeurs et au moins sept mineurs ont été observés dans l'urine, le DACH libre constituant le composé majoritaire.

## Excrétion

Chez le chien et le lapin, l'oxaliplatine et le platine total sont éliminés principalement par les reins. À la suite de l'administration d'oxaliplatine, environ 70 % de la dose totale a été éliminée dans les 24 heures. La phase terminale de l'excrétion était lente, ce qui témoigne d'une fixation irréversible des produits radiomarqués aux composants cellulaires. Chez le chien, le taux d'excrétion globale durant une période de 7 jours après l'administration intraveineuse de 3,6 mg/kg (72 mg/m<sup>2</sup>) d'oxaliplatine tritié a été de 76,5 %, l'élimination fécale représentant quelque 5 % à 6 % de la dose. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'excrétion de l'oxaliplatine dans le lait maternel, que ce soit chez l'animal ou chez l'être humain.

## TOXICOLOGIE

### Études à doses uniques

#### Rongeurs

La DL<sub>10</sub> (dose mortelle pour 10 % de l'effectif) d'une dose intraveineuse unique d'oxaliplatine se situe entre 14,4 et 20 mg/kg (43,2 à 60 mg/m<sup>2</sup>) chez la souris et s'élève à 14 mg/kg (84 mg/m<sup>2</sup>) chez le rat. La DL<sub>10</sub> de la solution faisant l'objet d'une demande d'homologation est estimée à 17 mg/kg (51 mg/m<sup>2</sup>). Le tableau XXVI présente un sommaire des DL<sub>10</sub> déterminées pour diverses préparations d'oxaliplatine.

**Tableau XXVI — DL<sub>10</sub> établies dans des études ayant utilisé diverses préparations d'oxaliplatine**

Étude	Préparation d'oxaliplatine	Excipient	Voie d'administration	LD <sub>10</sub> mg/kg	LD <sub>10</sub> mg/m <sup>2</sup>
<b>Souris</b>					
TXA0551	Poudre lyophilisée renfermant du lactose	Glucosé à 5 %	IV	16,5	49,5
	Solution aqueuse <sup>a</sup>	Glucosé à 5 %	IV	17,0	51,0
TXA0427	Poudre lyophilisée renfermant du lactose	Glucosé à 5 %	IV	14,4	43,2
	Poudre lyophilisée renfermant du mannitol	Glucosé à 5 %	IV	14,8	44,4
	Solution aqueuse (médicament en vrac)	Glucosé à 5 %	IV	16,7	50,1
TXA0428	Solution aqueuse	Eau stérile	IV	20,0	60,0
	Solution aqueuse	Eau stérile	IP	17,5	52,5
<b>Rat</b>					
TXA0428	Solution aqueuse	Eau stérile	IP	14,0	84,0
TXA0429	Solution aqueuse	Eau stérile	IV	18,9 <sup>b</sup>	113,4 <sup>b</sup>

- a Préparation faisant l'objet d'une demande d'homologation.  
b  $DL_{05}$  estimée plutôt que  $DL_{10}$ .

La néphrotoxicité de l'oxaliplatine a été étudiée chez des rats ayant reçu une injection IP unique de 0, 5,73 ou 11,2 mg/kg (0, 34,4 ou 67,2 mg/m<sup>2</sup>). L'administration de l'oxaliplatine n'a pas entraîné d'augmentation de l'urée sanguine ni du poids relatif des reins.

## Chiens

La toxicité de l'oxaliplatine a été évaluée chez des chiens ayant reçu des doses IV uniques de 2,5, 7,5 ou 15 mg/kg (50, 150 ou 300 mg/m<sup>2</sup>). L'administration d'oxaliplatine a causé des vomissements et de la diarrhée, ainsi qu'une diminution de la consommation alimentaire, du gain pondéral et des numérations leucocytaire et érythrocytaire. Les effets cardiaques ont été évalués aux doses de 4, 10 ou 15 mg/kg (80, 200 ou 300 mg/m<sup>2</sup>). L'oxaliplatine a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque, des arythmies et des anomalies de l'ECG, tels une tachycardie, une bradycardie, des extrasystoles, des anomalies de l'onde T et un sous-décalage du segment ST. Un chien ayant reçu de l'oxaliplatine a succombé à une fibrillation ventriculaire (300 mg/m<sup>2</sup>).

Les effets cardiaques et respiratoires de l'oxaliplatine ont été évalués chez des chiens anesthésiés ayant reçu une dose unique de 2,6, 13,6 ou 15 mg/kg (52, 272 ou 300 mg/m<sup>2</sup>) d'oxaliplatine. Les chiens traités par les doses faible et intermédiaire ont également reçu une seconde dose de 6,4 mg/kg (128 mg/m<sup>2</sup>). L'administration de la dose élevée a provoqué une diminution du pH sanguin (acidose). L'un des chiens a présenté une hypertension artérielle pulmonaire, une hypertension généralisée et un arrêt respiratoire.

## Résumé des effets toxiques observés après l'administration d'une dose unique

- $DL_{10}$  : 51 mg/m<sup>2</sup> chez la souris
- $DL_{10}$  : 84 mg/m<sup>2</sup> (IP);  $DL_{05}$  : 113 mg/m<sup>2</sup> (IV) chez le rat
- Les doses de 70 mg/m<sup>2</sup> et de 150 mg/m<sup>2</sup> ont été létales chez le singe.
- Les doses  $\geq 150$  mg/m<sup>2</sup> ont été létales chez le chien.
- Cardiotoxicité : Modifications de l'ECG, prolongation de l'intervalle QT, arythmies (chiens et singes), extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire, augmentation dose-dépendante de la tension artérielle (chiens), fibrillation ventriculaire et décès (chiens)
- Hypertension pulmonaire et artérielle générale et arrêt respiratoire (chiens)
- Dyspnée
- Acidose (chiens)
- Cachexie (singes)
- Hépatotoxicité : Diminution du poids relatif du foie (rats), hausse de l'ASAT, de l'ALAT (rats, chiens, singes)
- Neurotoxicité : Coordination, activité motrice
- Appareil digestif : Vomissements (chien) et diarrhée
- Système lymphohématopoïétique : Diminution des numérations leucocytaire et érythrocytaire

## Études à doses répétées

Des études de toxicité à doses répétées administrées selon divers schémas posologiques, cycles de traitement et doses ont été menées chez le rat et le chien. Le tableau XXVII présente un résumé de ces études ainsi que des principaux résultats obtenus.

**Tableau XXVII — Résultats des études à doses répétées**

Espèce animale/ Souche	N <sup>bre</sup> d'animau x/ groupe posologi que	Voie d'administration et durée du traitement	Dose ou traitement administré (mg/kg/jour)	Résultats
Rat/SD	25 M 25 F	IV Débit : 2 mL/min; Cycle : 5 jours de traitement suivis de 16 jours sans traitement; 3 cycles; Total : 63 jours	0, 0,5, 1,0 et 2,0	Les organes cibles comprenaient la moelle osseuse (diminution de la cellularité et des numérations leucocytaire et érythrocytaire) et le rein (augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatininémie, nécrose et dégénérescence des tubes rénaux). La plupart des effets sont survenus à la dose de 2,0 mg/kg (12 mg/m <sup>2</sup> ).
Chien/Beagle	1 M 1 F	IV Perfusion lente Débit : 2 mL/min 5 doses quotidiennes	0,75, 1,5, 2,25 et 3,0	Les observations importantes ont été des vomissements, une perte de poids et une diminution de la numération leucocytaire. Des décès ont été constatés chez les animaux du groupe à dose élevée. Les ÉCG des chiens ayant reçu l'oxaliplatine n'ont révélé que des modifications mineures (extrasystoles et diminution de la fréquence cardiaque), sauf chez ceux qui avaient reçu la dose élevée, laquelle a causé des décès au bout de la 4 <sup>e</sup> ; les ÉCG ont montré une réduction de la fréquence cardiaque et une augmentation des extrasystoles. Aucun signe d'insuffisance rénale n'a été observé.
Chien/Beagle	1-2 M 1-2 F	IV Débit : 2 mL/min Cycle : dose unique ou traitement par 5 doses quotidiennes séquentielles par semaine suivi de 3 semaines sans traitement; 1 à 6 cycles	Dose unique : 0, 5, 7,5, 8,75, 10,0 et 15,0 5 doses quotidiennes : 0, 1,5 et 2,0	Les observations importantes ont été des vomissements et de la diarrhée, une diminution des numérations leucocytaire et érythrocytaire (avec rétablissement entre les cycles) et une diminution du poids des testicules. Les ÉCG ont révélé la présence d'extrasystoles ventriculaires et d'une fibrillation ventriculaire chez au moins 1 des chiens morts après l'administration d'une dose unique (300 mg/m <sup>2</sup> ). Aucun signe d'insuffisance rénale n'a été observé.
Chien/Beagle	3 M 3 F	IV Débit : 2 mL/min Cycle : traitement de 5 jours tous les	0, 0,75, 1,25 et 1,75	Les observations importantes ont été une perte de poids et une diminution de la numération leucocytaire (avec rétablissement partiel ou complet), une

		28 jours; 3 cycles; Total : 84 jours		hypoplasie et une atrophie des testicules, une dégénérescence légère ou modérée des tubes proximaux et une pancréatite.
Chien/Beagle	3 M 3 F	IV Perfusion de 2 h Débit : 1 mL/min Cycle : Traitement de 1 jour tous les 21 jours; 3 cycles; Total : 63 jours	0, 2,5, 5,0 et 7,5	Les observations importantes ont été des vomissements, une dépression médullaire (avec rétablissement), une hypoplasie des testicules, des effets rénaux ainsi que le décès à la dose de 150 mg/m <sup>2</sup> . Les ÉCG semblaient normaux. Le cœur des chiens décédés était rigide et ferme.

### Résumé des effets toxiques observés après l'administration de doses répétées

- Anorexie
- Appareil digestif : Pancréatite, vomissements et diarrhée
- Hématotoxicité : Dépression médullaire
- Effets cardiaques : Augmentation du poids du cœur, tachycardie, bradycardie, extrasystoles, fibrillation ventriculaire et décès
- Effets rénaux : Nécrose et régénération des tubes proximaux, inflammation interstitielle, augmentation de l'urée sanguine, créatininurie, protéinurie et hématurie
- Effets hépatiques : Hausse de l'ASAT et de l'ALAT, lésions inflammatoires, sclérose périportale, stase, infiltration périportale, bilirubinurie
- Tolérance locale : Irritation oculaire de catégorie R41 (risque de lésion grave), œdème et lésion focaux
- Hypertrophie des glandes mammaires
- Appareil respiratoire : Arythmie respiratoire, dyspnée, emphysème modéré
- Appareil reproducteur : Diminution du poids des testicules et de la prostate, hypoplasie des testicules, prostatite granulomateuse interstitielle

### Génotoxicité

L'oxaliplatine a eu des effets mutagènes et clastogènes sur des cellules mammaliennes (tests *in vitro* et *in vivo*), mais aucun pouvoir mutagène n'a été observé chez les bactéries (test d'Ames).

### Reproduction et tératologie

L'oxaliplatine n'a pas affecté la fécondité du rat. Les observations faites chez les petits de rats ayant reçu de l'oxaliplatine lors des études sur la reproduction et la tératologie comprenaient une augmentation dose-dépendante des décès embryonnaires, une diminution du poids des fœtus et un retard de l'ossification. La fœtotoxicité observée chez le rat était dose-dépendante et a atteint les 100 % à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup>. Il existe donc un risque d'avortement spontané et de malformations congénitales. L'oxaliplatine est fort probablement toxique pour le fœtus humain, aussi son emploi est-il contre-indiqué durant la grossesse.

Chez le chien mâle, l'administration de 15 mg/m<sup>2</sup>/jour d'oxaliplatine pendant 5 jours tous les 28 jours et pendant 3 cycles a entraîné une dégénérescence, une hypoplasie et une atrophie testiculaires. Il n'a pas été possible de déterminer la dose sans effet. Cette dose quotidienne

représente environ un sixième de la dose recommandée chez l'être humain. Ces résultats montrent qu'il existe un risque d'effets toxiques sur la reproduction et le développement chez l'être humain.

### **Pouvoir carcinogène**

L'éventuel pouvoir carcinogène de l'oxaliplatine n'a fait l'objet d'aucune étude, mais comme cet agent possède des effets génotoxiques, on devrait le considérer comme carcinogène chez l'être humain.

### **Tolérance locale**

Irritation oculaire de catégorie R41 (risque de lésion grave), œdème et irritation focaux.

### **Autres études de toxicité**

#### **Cardiotoxicité**

Un dicrotisme et un ralentissement des pulsations ont été observés lors de la mise en culture de myocytes cardiaque de rats nouveau-nés avec de l'oxaliplatine en concentrations respectives de 1 µg/mL et de 10 µg/mL.

Chez le chien, l'administration d'une perfusion IV de  $\geq 150 \text{ mg/m}^2$  d'oxaliplatine pendant 2 heures a provoqué des vomissements, une fibrillation ventriculaire, des extrasystoles ventriculaires, une hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, de même que le décès. Les résultats d'études dans lesquelles les animaux ont d'abord reçu de l'ondansétron, un antiémétique, montrent que la réduction des vomissements n'a pas empêché l'apparition d'une fibrillation ventriculaire ni le décès ( $150 \text{ mg/m}^2$ ). La cardiotoxicité de l'oxaliplatine a entraîné le décès de 2 des 3 chiens au bout de 4,5 et 9 heures suivant la perfusion de 2 heures. La dose de  $150 \text{ mg/m}^2$  a provoqué un retard de la repolarisation ventriculaire (prolongation de l'intervalle QT) et des variations des paramètres de l'innocuité cardiovasculaire — comme des modifications de l'intervalle RR et de l'intervalle PR, de la durée du complexe QRS —, ainsi que des troubles de la fréquence cardiaque : extrasystoles ventriculaires et fibrillation ventriculaire. Il semble donc que le seuil de cardiotoxicité de l'oxaliplatine soit inférieur à  $150 \text{ mg/m}^2$  chez le chien.

Les variations de l'ÉCG survenues chez les animaux qui sont décédés après avoir reçu la dose de 10 mg/kg ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) ont pris la forme d'une dépolarisation ventriculaire prématurée précédée d'un couplage fixe et évoluant vers la fibrillation ventriculaire. L'apparition de l'arythmie a été associée de près au décès. Les anomalies de la repolarisation et de la conduction n'ont pas été évaluées lors des épreuves de cardiotoxicité *in vitro* (c.-à-d. hERG et fibres de Purkinje). À ce jour, le mécanisme à l'origine de la cardiotoxicité dose-dépendante de l'oxaliplatine demeure inconnu.

Chez le macaque de Buffon, les anomalies de l'ÉCG observées chez les animaux ayant reçu des doses d'oxaliplatine de 6,4, 13,6 ou 18,2 mg/kg ( $70, 150$  ou  $200 \text{ mg/m}^2$ ) en perfusion IV de 2 heures ont pris la forme de diminution de la fréquence cardiaque et de prolongation de l'intervalle QT (non corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) 7 heures après l'administration de la dose chez un mâle et le jour 8 chez une femelle du groupe à  $200 \text{ mg/m}^2$ , et

de diminution de la fréquence cardiaque et d'augmentation de l'intervalle QT (non corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) le jour 7 (mâle) et le jour 8 (femelle) dans le groupe à 150 mg/m<sup>2</sup>. Les animaux du groupe à 70 mg/m<sup>2</sup> n'ont pas subi d'ÉCG après l'administration de la dose. Cette dose est très proche de la dose approuvée chez l'être humain, à savoir 85 mg/m<sup>2</sup>. Deux animaux sur six (doses de 70 et de 150 mg/m<sup>2</sup>) sont décédés et 3 autres ont été sacrifiés moribonds. Les décès ont été attribués à une diarrhée grave et à la cachexie.

### **Cardiotoxicité – Résumé**

Les résultats des études précliniques montrent que l'oxaliplatine est cardiotoxique. Chez le chien, l'administration d'une dose unique  $\geq 150$  mg/m<sup>2</sup> a provoqué de sérieuses réactions cardiovasculaires, comme une élévation de la tension artérielle, des arythmies, des extrasystoles ventriculaires, suivies d'une fibrillation ventriculaire mortelle. En fait, la cardiotoxicité de l'oxaliplatine a été la cause la plus fréquente des événements mortels observés chez cet animal. Or compte tenu du fait que l'exposition à l'oxaliplatine et sa biotransformation sont semblables chez le chien et l'être humain, lorsque le médicament est administré à des patients, l'utilisation de doses  $\geq 130$  mg/m<sup>2</sup> soulève une question d'innocuité (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). On doit envisager la possibilité qu'en cas de surdosage, l'oxaliplatine pourrait causer un dysfonctionnement cardiaque susceptible d'entraîner la mort du patient. La dose d'oxaliplatine approuvée est de 85 mg/m<sup>2</sup> aux 2 semaines, en combinaison avec l'association 5-FU/LV (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Néphrotoxicité**

Chez le rat, l'administration d'une dose intrapéritonéale unique de 6,6 mg/kg (39,6 mg/m<sup>2</sup>) n'a causé qu'une légère augmentation de l'excrétion des enzymes urinaires. Par contre, l'administration de 0, 1,5, 3 ou 6 mg/kg/jour (0, 9, 18 et 36 mg/m<sup>2</sup>) d'oxaliplatine pendant 5 jours consécutifs a entraîné une diminution du poids des reins et une nécrose des cellules des tubes proximaux.

### **Myélotoxicité**

La myélotoxicité de l'oxaliplatine et celle du cisplatine et du carboplatine ont été comparées dans un test effectué *in vitro* sur des cellules souches myéloïdes humaines. D'après les résultats obtenus, la myélotoxicité de ces agents se range dans l'ordre suivant : cisplatine > oxaliplatine > carboplatine.

### **Études sur l'administration de l'oxaliplatine en combinaison avec d'autres agents**

Dans le cadre d'études de toxicité aiguë (léthalité) sur les effets de l'oxaliplatine administré en combinaison avec d'autres antinéoplasiques ou avec des antiémétiques, des souris ont reçu de l'oxaliplatine par voie intraveineuse à la DL<sub>10</sub> approximative de 20 mg/kg (60 mg/m<sup>2</sup>), suivi d'un antiémétique (métoclopramide, ondansétron ou granisétron) ou d'un autre antinéoplasique (cyclophosphamide, 5-FU, méthotrexate, adriamycine ou cisplatine). En général, ces combinaisons ont été légèrement plus létales que l'oxaliplatine administré seul, sauf dans le cas où l'oxaliplatine a été utilisé avec le cyclophosphamide ou le 5-FU, combinaison qui a semblé présenter une toxicité comparable ou inférieure à celle de l'oxaliplatine seul. En outre, l'administration combinée d'oxaliplatine et de cisplatine s'est soldée par une augmentation significative du taux de mortalité.

## RÉFÉRENCES

1. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. JAMA 1985;253(11):1590-2.
2. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling. Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am J Hosp Pharm 1990; 47(95):1033-49.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. A Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. New Engl J Med. 2004;350(23):2343-51.
4. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. Paper presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13–17, 2005; Orlando, Fla. Abstract 3501.
5. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-2947.
6. De Lemos ML, Walisser S. Management of extravasation of oxaliplatin. J Oncol Pharm Practice 2005;11:159-62.
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:23-30.
8. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, Hutchins RR, Bhattacharya S, Davidson BR. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. World J Surg 2007;31(2):353-64.
9. Oncology Nursing Society Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines. Module II - Recommendations of Nursing Practice in the Acute Care Setting. ONS 1988; 2-14.
10. Oncology Nursing Society Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, Pa: ONS 1999:32-41.
11. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. Am J Hosp Pharm 1986; 43(5):1193-204.
12. Pinedo D, Farheen S, Shah P. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Associated with Oxaliplatin. J Clin Oncol 2007;25(33):5320-21.

13. Rothenberg ML, Oza AM, Begelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-69.
14. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2004;15(3):460-6.
15. Shouten van der Velden AP, Punt CJA, Van Krieken JHJ, Derleyn VA, Ruers TJM. Hepatic veno-occlusive disease after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with oxaliplatin. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;10:1-3.
16. Skelton MR, Goldberg RM, O'Neil BHA. Case of oxaliplatin-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6(5):386-8.
17. Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (15); 3202-4.
18. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(13):2065-72.
19. Monographie de produit d'<sup>Pr</sup>ELOXATIN<sup>®</sup> par sanofi-aventis Canada Inc. Date de révision : 12 mars 2015. Numéro de contrôle : 180601.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE Solution pour injection –

5 mg/mL

Concentré stérile pour perfusion intraveineuse :  
doit être dilué avant l'emploi

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est un médicament que l'on emploie en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine pour le traitement du :

- cancer du côlon après résection chirurgicale de la tumeur
- cancer colorectal métastatique.

#### Les effets de ce médicament :

Chaque cellule de votre organisme renferme du matériel génétique qui fournit de l'« information » nécessaire au développement et au fonctionnement de vos organes et tissus.

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE se lie à ce matériel génétique et inhibe le processus de réplication, ce qui aboutit à la mort des cellules cancéreuses.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE ne doit pas être employé dans les circonstances suivantes :

- Allergie à l'oxaliplatine ou à tout autre composé contenant du platine et allergie aux ingrédients contenus dans cette préparation (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »)
- Maladie rénale grave
- Allaitement
- Grossesse

#### L'ingrédient médicinal est :

- Oxaliplatine

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

- Lactose monohydraté et eau pour injection

#### Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est offert sous forme de : solution pour injection à 5 mg/mL contenue dans des fioles de 10 mL, 20 mL ou 40 mL.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des anticancéreux.

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut causer des réactions allergiques graves, des problèmes de foie, une diminution de la production des cellules sanguines, des complications potentiellement mortelles dues à des infections, une neuropathie (lésions nerveuses) et des troubles respiratoires (maladie pulmonaire interstitielle pouvant entraîner le décès).

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE pourrait également causer les effets indésirables potentiellement mortels suivants : battements cardiaques irréguliers, ulcères intestinaux, hémorragie ou perforation (trou dans la paroi intestinale) ou diminution du débit sanguin dans les intestins et effets indésirables musculaires.

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, consultez votre médecin AVANT d'utiliser TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE :

- Vous avez déjà présenté une réaction inhabituelle ou allergique à TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE, à des produits contenant du platine ou à tout autre médicament.
- Vous prenez d'autres médicaments.
- Vous n'avez pas pris la prémédication comme on vous l'a indiqué.
- Vous souffrez d'une maladie rénale.
- Vous souffrez d'une maladie cardiaque appelée *prolongation de l'intervalle QT*.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pour éviter de devenir enceinte. Si vous pensez être devenue enceinte pendant le traitement, informez-en votre médecin immédiatement. Si vous êtes un homme, sachez que vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant

toute la durée du traitement par TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE ainsi qu'au cours des 6 mois qui suivront son interruption.

- Vous allaitez.

Pendant votre traitement, votre médecin devra effectuer des analyses de sang régulièrement.

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut provoquer des lésions nerveuses (neuropathie) (voir **Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires**), un effet secondaire qui peut être déclenché par l'exposition au froid. Par conséquent, évitez de consommer des liquides froids et de mettre des glaçons dans vos boissons. Évitez aussi de vous exposer à des températures basses ou de toucher des objets froids. Si vous devez sortir par temps froid, prenez soin de vous couvrir. N'appliquez pas de glace ni de contenant réfrigérant (*cryosac*) sur votre peau. Évitez de prendre des respirations profondes lorsque vous êtes exposé à l'air froid. Portez des gants pour retirer des articles du congélateur ou du réfrigérateur. Par temps chaud, ne faites pas fonctionner le climatiseur à puissance élevée dans la maison ou la voiture.

#### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut causer des étourdissements, d'autres troubles neurologiques susceptibles d'affecter l'équilibre ainsi que des troubles visuels, y compris une perte de la vue réversible de courte durée. Par conséquent, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet ce médicament produit sur vous.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut interagir avec la warfarine (un médicament servant à réduire la formation de caillots sanguins).

Avant de prendre un médicament quelconque, informez-vous auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière, qu'il s'agisse d'un produit d'ordonnance, d'un médicament en vente libre ou d'un produit naturel.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

#### **Dose habituelle :**

Comme il n'y a pas un patient pareil, votre médecin déterminera la dose de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE qui vous convient et la fréquence à laquelle ce médicament devra vous être administré.

TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE est un médicament qui s'administre par perfusion intraveineuse (injection lente

dans une veine) une fois toutes les deux semaines, en association avec la leucovorine et le 5-fluorouracile (5-FU).

L'administration de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut commander la prise préalable d'un médicament (prémédication) destiné à diminuer les nausées. Le cas échéant, le médecin, le pharmacien ou l'infirmière vous indiqueront quel agent vous devez prendre au juste, et pendant combien de temps.

Si vous avez oublié de prendre votre prémédication, assurez-vous d'en informer le médecin avant qu'il ne vous administre TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE. Veillez également à respecter tous vos rendez-vous.

#### **Surdosage :**

Le surdosage peut donner lieu à des effets secondaires plus intenses.

Si vous croyez avoir été victime de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec l'urgence d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

#### **Dose oubliée :**

Ce médicament doit être administré à intervalles fixes. Pour connaître les mesures à prendre si une dose a été omise, communiquez avec votre médecin.

### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme beaucoup d'agents chimiothérapeutiques, TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peut avoir des effets indésirables.

La plupart des effets indésirables de TEVA-OXALIPLATIN INJECTABLE peuvent être traités, mais il arrive parfois qu'on doive interrompre le traitement.

#### **Effets indésirables courants**

- Nausées, diarrhée, vomissements, altération du goût
- Fatigue
- Stomatite : plaies dans la bouche
- Douleur au point d'injection
- Douleur articulaire
- Hémorragie nasale
- Troubles respiratoires
- Hoquet
- Haute pression (hypertension)
- Neuropathie : lésions nerveuses pouvant causer des picotements ou un engourdissement des pieds et des

mains, de la faiblesse musculaire ou d'autres sensations anormales.

Le plus souvent, la neuropathie est déclenchée par l'exposition au froid. Ainsi, le fait de toucher des objets froids ou des articles congelés, de consommer des boissons ou des aliments froids ou encore de respirer de l'air froid peut provoquer ces sensations nerveuses désagréables (voir « **Mises en garde et précautions** »).

Moins fréquente, la dysesthésie pharyngolaryngée est un symptôme de neuropathie caractérisé par une sensation de serrement ou de malaise dans la gorge, qui donne l'impression de ne pas pouvoir respirer ou avaler. Bien que ce symptôme puisse être alarmant, il ne s'agit que d'une sensation qui ne nuit pas vraiment à la respiration et qui disparaît généralement d'elle-même au bout de quelques minutes.

Certaines personnes peuvent avoir des symptômes de neuropathie plus incommodes susceptibles de nuire à certaines activités quotidiennes telles que :

- écrire;
- boutonner ses vêtements;
- avaler;
- marcher;
- ramasser un objet.

Un certain nombre de symptômes neuropathiques sont temporaires, mais certains peuvent persister longtemps.

**Neutropénie :** Il s'agit d'une diminution du nombre de neutrophiles — une sorte de globules blancs qui protègent contre les infections —, qui chutent en deçà des valeurs normales. Par conséquent, si vous souffrez de neutropénie, vous risquez davantage d'avoir une infection, laquelle pourrait mettre votre vie en danger. Cependant, la plupart des gens qui reçoivent de l'oxaliplatine ne contractent pas d'infections, même en présence de neutropénie.

**Thrombocytopénie :** Il s'agit d'une diminution du nombre de plaquettes, qui chutent en deçà des valeurs normales. Les plaquettes jouent un rôle important dans la coagulation du sang. Par conséquent, la réduction de leur nombre peut augmenter la tendance aux saignements.

**Anémie :** Il s'agit d'une diminution du nombre de globules rouges, qui chutent en deçà des valeurs normales, cette diminution entraînant une sensation de fatigue inhabituelle chez les personnes qui en souffrent.

Comme le médecin vérifiera régulièrement vos taux de plaquettes, de globules blancs et de globules rouges, il vous avertira en cas de diminution de l'un d'eux.

**Autres effets secondaires possibles :**

- Constipation

- Maux d'estomac
- Perte d'appétit
- Perte de cheveux
- Cécité réversible de courte durée
- Thrombose veineuse profonde (présence d'un caillot sanguin dans une veine profonde)
- Pneumopathie interstitielle (maladie pulmonaire entraînant des symptômes respiratoires tels que respiration rapide et essoufflement)

Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>			
Vomissements ou diarrhée persistants		√	
Toux persistante		√	
Fièvre ou signes d'infection, tels que rougeur ou enflure au point d'injection, toux entraînant l'expulsion de mucus ou mal de gorge		√	
Réactions allergiques telles que difficulté à respirer, serrement de gorge, éruption cutanée, urticaire ou enflure des lèvres ou de la langue		√	
Symptômes neuropathiques nuisant aux activités de la vie quotidienne		√	
Symptômes tels que maux de tête, altération de l'état mental, convulsions ou troubles visuels pouvant aller d'une vue brouillée à la cécité		√	
<b>Fréquence inconnue</b>			

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
Insuffisance rénale (avec symptômes tels que difficulté à respirer, faiblesse, fatigue, diminution du volume urinaire), petites marques violettes à rouges sur la peau ou sur d'autres parties du corps. Il peut arriver que l'insuffisance rénale ne soit pas réversible à l'arrêt du traitement et qu'elle impose la dialyse.	√	
Battements cardiaques irréguliers, étourdissements ou évanouissement	√	
Douleur musculaire et œdème avec faiblesse, fièvre et urines foncées	√	
Maux d'estomac, nausées, vomissements, selles noires ou de couleur rouge	√	
Coagulation intravasculaire disséminée (potentiellement mortelle), avec des symptômes tels que sang dans les urines ou les selles, petites ecchymoses rouges ou brunes qui surviennent facilement, douleur et œdème dans la partie inférieure de la jambe ou douleur à la poitrine et essoufflement	√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti à la prise de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les fioles de solution pour injection non ouvertes entre 15 °C et 25 °C, dans leur emballage d'origine, à l'abri du gel et de la lumière.

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 800 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
1 877 777-9117 (français)  
ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 11 septembre 2015