

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTaro-Oxaliplatine

Oxaliplatine injectable

Concentrée stérile 50 mg/10 mL, 100 mg/20 mL, 200 mg/40 mL pour perfusion intraveineuse

USP

Agent antinéoplasique

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive,
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date de l'autorisation initiale :
16 décembre 2015
Date de révision :
23 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281423

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risqué pour les femmes et les hommes	2024-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2024-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration.....	10
5 SURDOSAGE.....	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières.....	23
7.1.1 Femmes enceintes.....	23
7.1.2 Femmes qui allaitent	23
7.1.3 Enfants	23
7.1.4 Personnes âgées	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1 Aperçu des effets indésirables	24

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	27
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	38
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	39
8.5	Données d'étude clinique.....	40
8.6	Effets indésirables observés après la commercialisation	43
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	44
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses	44
9.2	Interactions médicament-médicament.....	45
9.5	Interactions médicament-aliment.....	45
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	45
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	45
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	46
10.1	Mode d'action	46
10.2	Pharmacodynamie	46
10.3	Pharmacocinétique	46
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	48
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	49
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	50
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	50
14	ÉTUDES CLINIQUES	50
14.3	Études cliniques par indication	50
15	MICROBIOLOGIE	64
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	64
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	70
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	71

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-OXALIPLATIN (oxaliplatine injectable), en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) en perfusion, est indiqué dans le :

- Traitement adjuvant 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 résultats sur la survie à 6 ans démontrent une amélioration quantitative de la survie globale
- Traitement du cancer colorectal métastatique.

1.1 Enfants

Enfants (≤ 22 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. L'efficacité de cet agent en monothérapie n'a pas été établie chez les enfants porteurs de tumeurs solides (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus (99 patients sur 279) que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Les doses initiales ont été les mêmes dans les 2 groupes d'âge. Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopenie de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus ayant reçu cette association médicamenteuse (393 patients sur 1108) que chez les patients plus jeunes, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative ici non plus. En outre, les résultats obtenus au cours de cet essai quant aux bienfaits d'oxaliplatine sur la survie sans maladie (SSM) des patients âgés de 65 ans et plus ne se sont pas révélés concluants (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'TARO-OXALIPLATIN (oxaliplatine injectable) est contre-indiqué :

- chez les patients ayant des antécédents d'allergie connue à l'oxaliplatine, à des dérivés du platine ou à l'un des composants du produit ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- chez les patients déjà atteints d'une neuropathie périphérique sensorielle accompagnée d'une atteinte fonctionnelle;

- chez les femmes qui allaitent;
- chez les femmes enceintes;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Oxaliplatine doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.
- Réactions anaphylactiques – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Système immunitaire](#).
- Système cardiovasculaire – Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe (y compris des cas fatals) – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#).
- Appareil digestif – ulcère duodénal, hémorragie duodénale, perforation duodénale et ischémie intestinale (y compris des cas fatals) – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#).
- Hépatotoxicité – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique](#).
- Appareil locomoteur – rhabdomyolyse (y compris des cas fatals) – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#).
- Dépression médullaire – Neutropénie/neutropénie fébrile et thrombopénie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin](#).
- Sepsie (y compris des cas fatals). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général, Infections et infestations](#).
- Neuropathie – Troubles sensoriels et moteurs – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#); [8.1 Aperçu des effets indésirables](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles du système nerveux](#).
- Appareil respiratoire – Des cas de pneumopathie interstitielle (y compris des cas fatals) ont été signalés lors de l'emploi d'oxaliplatine – Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux](#).

?

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être ajustée selon la tolérance du patient.
- Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire en présence d'une diarrhée sévère ou potentiellement mortelle, de neurotoxicité ou de toxicité hématologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

L'administration d'TARO-OXALIPLATIN en association avec le 5-FU/LV est indiquée toutes les 2 semaines. Chez les patients atteints d'un cancer métastatique, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que survienne une progression de la tumeur ou une toxicité inacceptable. En traitement adjuvant, on recommande d'administrer le médicament pendant 6 mois, pour un total de 12 cycles. Le schéma posologique recommandé toutes les 2 semaines se présente comme suit :

Jour1 :

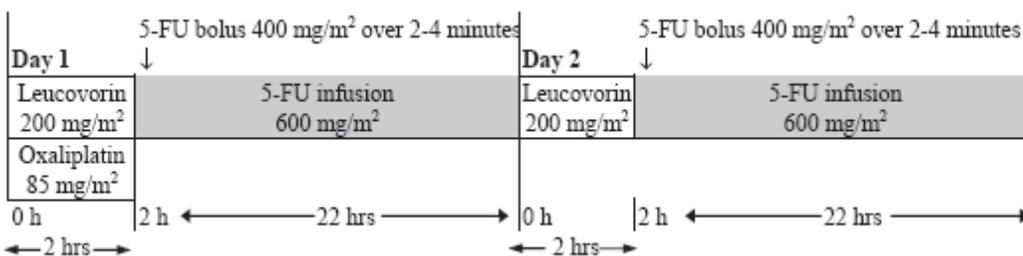
Le traitement s'amorce par l'administration d'une dose de 85 mg/m² d'TARO-OXALIPLATIN dilués dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % (solution aqueuse de dextrose à 5 %, 50 mg/mL), en perfusion i.v., administrée en même temps qu'une dose de 200 mg/m² de leucovorine dilués dans une solution de glucose à 5 % (solution aqueuse de dextrose à 5 %), en perfusion i.v., pendant 2 à 6 heures, dans des sacs séparés munis d'une tubulure de perfusion en Y.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m², en bolus i.v., pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m² dilués dans 500 mL d'une solution de glucose à 5 % (solution aqueuse de dextrose à 5 %, recommandée), en perfusion i.v., pendant 22 heures.

Jour2 :

Le patient reçoit une dose de 200 mg/m² de leucovorine en perfusion i.v., pendant 2 heures.

On administre ensuite le 5-FU à raison de 400 mg/m², en bolus i.v., pendant 2 à 4 minutes, puis de 600 mg/m² dilués dans 500 mL d'une solution de glucose à 5 % (solution aqueuse de dextrose à 5 %, recommandée), en perfusion i.v., pendant 22 heures.



Populations particulières

Enfants (≤ 22 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La dose initiale reste la même dans ce groupe d'âge. Toutefois, lors des études menées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et ayant été traités par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus.

que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopénie de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus ayant reçu cette association médicamenteuse que chez les patients plus jeunes, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative ici non plus.

Appareil digestif :

Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III : Advenant la survenue d'une toxicité gastro-intestinale sévère ou potentiellement mortelle (grades 3 et 4 selon les critères de toxicités communes [CTC] du National Cancer Institute [NCI]) malgré un traitement prophylactique, il faut interrompre l'administration d'TARO-OXALIPLATIN jusqu'à la disparition des symptômes. Il est recommandé de réduire la dose d'TARO-OXALIPLATIN à 75 mg/m² et celle du 5-FU en bolus à 300 mg/m² et la dose de la perfusion de 22 heures à 500 mg/m² lors des cycles subséquents.

Traitement du cancer colorectal métastatique: Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une toxicité gastro-intestinale de grade 3 ou 4 (survenue malgré un traitement prophylactique), il est recommandé de réduire la dose d'TARO-OXALIPLATIN à 65 mg/m² et celle du 5-FU, de 20 % (300 mg/m² en bolus et 500 mg/m² en perfusion pendant 22 heures).

Système sanguin et lymphatique

Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III : Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une neutropénie de grade 3 ou 4 ($NAN < 1,0 \times 10^9/L$), d'une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$, une seule mesure de la température de $> 38,3$ °C ou une température continue de > 38 °C pendant plus d'une heure) ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$), il est recommandé de réduire la dose d'TARO-OXALIPLATIN à 75 mg/m² et celle du 5-FU en bolus à 300 mg/m² et la dose de la perfusion de 5-FU à 500 mg/m² pendant 22 heures. On doit attendre que le taux de polynucléaires neutrophiles soit $> 1,5 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire, $\geq 75 \times 10^9/L$, avant d'administrer la prochaine dose.

Traitement du cancer colorectal métastatique: Une fois l'état du patient normalisé à la suite d'une neutropénie de grade 3 ou 4 ($NAN < 1,0 \times 10^9/L$), d'une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$, une seule mesure de la température de $> 38,3$ °C ou une température continue de > 38 °C pendant plus d'une heure) ou d'une thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$), il est recommandé de réduire la dose d'TARO-OXALIPLATIN à 65 mg/m² et celle du 5-FU, de 20 % (300 mg/m² en bolus et 500 mg/m² en perfusion pendant 22 heures). On doit attendre que le taux de polynucléaires neutrophiles soit $> 1,5 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire, $> 75 \times 10^9/L$, avant d'administrer la prochaine dose.

Système nerveux :

Chez les patients qui présentent une dysesthésie pharyngolaryngée aiguë, quelle que soit l'indication du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) pendant la perfusion de 2 heures ou au cours des heures qui suivent, on augmentera la durée de la prochaine perfusion à 6 heures. Afin d'éviter la survenue de cet effet indésirable, on doit informer le patient d'éviter de s'exposer à de basses températures et de ne pas consommer de boissons ou d'aliments froids pendant un traitement par TARO-OXALIPLATIN ni au cours des heures qui suivent.

Il n'est pas nécessaire d'apporter des ajustements au schéma posologique du 5-FU/LV en cas de neurotoxicité.

Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III : La détermination des grades de neurotoxicité a été réalisée selon les critères de toxicités communes (CTC) du National Cancer Institute (NCI; voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Ainsi, on doit réduire la dose d'TARO-OXALIPLATIN à 75 mg/m² en présence d'une neurotoxicité persistante de grade 2 (perte sensorielle objective légère ou modérée, paresthésie modérée) et interrompre le traitement dans les cas de neurotoxicité persistante de grade 3.

Traitement du cancer colorectal métastatique : Lors des essais sur le cancer colorectal métastatique, la gravité de la neurotoxicité a été établie en fonction d'une échelle définie dans le protocole de l'étude et sur laquelle se sont appuyées les recommandations pour l'ajustement posologique de l'oxaliplatine.

Tableau 1 – Échelle de neurotoxicité servant à l'ajustement de la dose d'oxaliplatine

Toxicité (grade)	Durée de la toxicité		Persistance ^a entre les cycles
	1 à 7 jours	> 7 jours	
Paresthésie/dysesthésie ^b sans gêne fonctionnelle (grade 1)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	Aucun ajustement
Paresthésie/dysesthésie ^b associée à une gêne fonctionnelle, mais ne nuisant pas aux activités quotidiennes (grade 2)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	65 mg/m ²
Paresthésie/dysesthésie ^b s'accompagnant de douleur ou associée à une gêne fonctionnelle nuisant aux activités quotidiennes (grade 3)	Aucun ajustement	65 mg/m ²	Arrêt du traitement
Paresthésie/dysesthésie persistante invalidante ou menaçant le pronostic vital (grade 4)	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement

Toxicité (grade)	Durée de la toxicité		Persistance ^a entre les cycles
	1 à 7 jours	> 7 jours	
Dysesthésie pharyngolaryngée aiguë ^b (pendant ou après la perfusion de 2 heures)	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c

^a. Non normalisé avant le début du prochain cycle.

^b. Susceptible d'avoir été déclenchée par le froid.

^c. Peut aussi avoir été traitée préalablement par une benzodiazépine.

Insuffisance rénale : L'emploi d'oxaliplatine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a pas été étudié. 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Insuffisance hépatique : On n'a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l'administration d'oxaliplatine à des patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours des essais cliniques.

4.3 Reconstitution

Dilution préalable à la perfusion

Seule une solution de glucose à 5 % doit être utilisée pour diluer le produit.

NE JAMAIS employer pour la dilution une solution renfermant du chlorure ou du chlorure de sodium.

Examiner la solution avant de l'employer pour en vérifier la limpidité et la couleur, ainsi que la présence de particules, de précipités et de fuites; ne l'utiliser que si elle est limpide et exempte de particules, de précipités, si sa couleur n'est pas altérée et qu'il n'y pas de fuite.

Le médicament doit être utilisé une seule fois. Tout reste de solution doit être jeté.

Ne pas utiliser d'aiguilles ou de dispositifs d'administration contenant de l'aluminium qui pourrait entrer en contact avec TARO-OXALIPLATIN pour préparer ou mélanger le médicament; ce type de métal entraîne une dégradation des composés de platine.

La compatibilité de la solution pour perfusion d'TARO-OXALIPLATIN a été évaluée au moyen de dispositifs d'administration typiques en PVC.

Retirer la quantité nécessaire de solution reconstituée du ou des flacons et la diluer dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration d'oxaliplatine comprise entre 0,2 mg/mL et 0,7 mg/mL (0,70 mg/mL étant la plus forte concentration utilisée en pratique clinique pour l'administration d'une dose de 85 mg/m² d'oxaliplatine).

La stabilité physicochimique d'TARO-OXALIPLATIN a été démontrée dans une plage de concentrations se situant entre 0,2 mg/mL et 2,0 mg/mL. Après sa dilution dans une solution de glucose à 5 %, le produit est demeuré chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures, à une température de 25 °C et pendant 48 heures à une température se situant entre 2 et 8 °C. Sur le plan microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation préalables à l'emploi relèvent exclusivement de l'utilisateur. Le produit doit normalement être conservé pendant tout au plus 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ait été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Incompatibilités

- NE PAS administrer le produit non dilué.
- Seule une solution de glucose à 5 % doit être utilisée pour diluer le produit.
- NE PAS reconstituer ni diluer TARO-OXALIPLATIN dans une solution saline ou d'autres solutions renfermant des ions chlorure (notamment du calcium, du potassium ou du chlorure de sodium).
- Le produit dilué ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans le même sac ou la même tubulure de perfusion. TARO-OXALIPLATIN peut toutefois être administré en concomitance avec la leucovorine au moyen d'une tubulure de perfusion en Y (voir [4.4 Administration, Directives d'emploi avec la leucovorine](#)).
- NE PAS mélanger Oxaliplatine avec des solutions ou des médicaments alcalins, en particulier le 5-FU, 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 d'TARO-OXALIPLATIN.
- NE PAS utiliser de dispositifs d'administration contenant de l'aluminium.

Élimination

Les résidus du médicament, de même que tout matériel employé pour sa reconstitution, sa dilution et son administration doivent être détruits selon les procédures normalisées de l'hôpital relativement aux agents cytotoxiques, conformément aux dispositions locales en vigueur sur l'élimination des déchets dangereux.

4.4 Administration

TARO-OXALIPLATIN est considéré comme un agent modérément émétogène. Il est donc recommandé d'administrer un antiémétique, notamment un inhibiteur des récepteurs 5-HT₃, associé ou non à de la dexaméthasone, avant le traitement par l'oxaliplatine.

L'administration d'TARO-OXALIPLATIN ne nécessite aucune hydratation préalable.

TARO-OXALIPLATIN s'administre en perfusion i.v.

La solution aqueuse d'oxaliplatine doit être diluée avant l'emploi (*voir [4.3 Reconstitution, Dilution préalable à la perfusion](#)*).

TARO-OXALIPLATIN doit être dilué dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % afin d'obtenir une concentration d'au moins 0,2 mg/mL, puis administré en perfusion durant 2 à 6 heures dans un cathéter veineux central ou une veine périphérique.

En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion immédiatement.

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

On administre une dose de 85 mg/m² d'TARO-OXALIPLATIN diluée dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % en même temps qu'une dose de leucovorine diluée dans une solution de glucose à 5 %, en perfusion i.v., pendant 2 à 6 heures, au moyen d'une tubulure de perfusion en Y placée juste avant d'amorcer la perfusion.

Ces 2 médicaments ne doivent pas être mélangés dans le même sac de perfusion.

La leucovorine ne doit pas contenir de trométamol comme excipient. Elle doit uniquement être diluée dans une solution de glucose isotonique à 5 %; on ne doit jamais la combiner à une solution alcaline ou à une solution renfermant du chlorure ou du chlorure de sodium.

Pour obtenir plus de détails sur la leucovorine, se reporter à la monographie et à la notice d'accompagnement de ce produit.

Directives d'emploi avec le 5-FU :

TARO-OXALIPLATIN doit toujours être administré avant les fluoropyrimidines, comme le 5-FU.

Après l'administration d'TARO-OXALIPLATIN, il faut purger la tubulure de perfusion avant d'administrer le 5-FU.

Pour obtenir plus de détails sur le 5-FU, se reporter à la monographie et à la notice d'accompagnement de ce produit.

La solution aqueuse d'TARO-OXALIPLATIN (oxaliplatine injectable) ne nécessite aucune reconstitution. Elle **doit être diluée** dans une solution de glucose à 5 % avant son emploi (*voir [4.3 Reconstitution, Dilution préalable à la perfusion](#)*).

5 SURDOSAGE

La dose d'TARO-OXALIPLATIN homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

En cas de surdosage, on peut s'attendre à une aggravation des effets indésirables.

Outre la thrombopénie, les complications possibles d'un surdosage d'TARO-OXALIPLATIN 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 thrombopénie de grade 4 (< 25 000/mm³) 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, flatulences, hypertrophie 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 sévère.

Parmi les cas de surdosage, un patient a reçu par erreur de l'oxaliplatine plutôt que du carboplatine. Ce patient a reçu en tout 500 mg d'oxaliplatine et 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 sévère, et les efforts de réanimation subséquents ont été vains.

Un autre patient ayant reçu par erreur une dose de 700 mg n'a pas tardé à présenter une dysesthésie. Il a fait l'objet de mesures de soutien en milieu hospitalier, dont l'hydratation, le soutien électrolytique et la transfusion de plaquettes. Il s'est rétabli 15 jours après le surdosage. La dose maximale d'oxaliplatine administrée en une seule perfusion a été de 825 mg. Le patient ayant reçu cette dose d'oxaliplatine a souffert d'une occlusion intestinale, de déshydratation, de nausées, de flatulence et d'une hypertrophie de l'abdomen. On a mis fin au traitement et le patient s'est rétabli.

Il n'y a pas d'antidote connu à l'oxaliplatine. Dans le cas où on soupçonne un surdosage, un suivi étroit du patient et l'administration d'un traitement de soutien s'imposent.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Solution aqueuse 50 mg/10 mL, 100 mg/20 mL et 200 mg/40 mL	Eau pour préparations injectables

Taro-Oxaliplatine se présente en flacon de verre transparent à usage unique, muni d'un bouchon gris et d'une bague avec opercule rabattable, renfermant 50 mg, 100 mg ou 200 mg d'oxaliplatine sous forme de solution aqueuse stérile, sans agent de conservation, à une concentration de 5 mg/mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Ne pas administrer TARO-OXALIPLATIN par voie intrapéritonéale. Une hémorragie péritonéale peut survenir si TARO-OXALIPLATIN est administré par voie intrapéritonéale (voie d'administration non approuvée) (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT, Voie d'administration](#)).

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines. Toutefois, un traitement par TARO-OXALIPLATIN accroît le risque d'étourdissements, de nausées et de vomissements, et des troubles de la démarche et de l'équilibre d'origine neurologique peuvent influencer sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines.

Des anomalies visuelles, notamment une cécité passagère (réversible après l'arrêt du traitement), ont été signalées lors de l'emploi d'oxaliplatine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles oculaires](#)). Des cas de cécité passagère pouvant durer quelques secondes ou quelques minutes peuvent survenir à répétition pendant la manifestation de l'effet indésirable (habituellement quelques heures ou quelques jours). Par conséquent, les patients doivent être informés de l'éventuel effet de ces manifestations sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Infections et infestations

Une sepsie, une sepsie neutropénique et un choc septique ont été signalés chez des patients traités par oxaliplatine, y compris des décès. Si l'un de ces événements se produit, le traitement par TARO-OXALIPLATIN doit être interrompu.

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques peut occasionner des infections graves, parfois mortelles. Ces vaccins sont à proscrire chez les patients sous carboplatine. Les vaccins à virus inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas.

Carcinogénèse et mutagenèse

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 embryonnaire, la diminution du poids du fœtus et un retard de l'ossification chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 12 mg/m²/jour. Cette dose quotidienne représente environ 1/6 de la dose recommandée chez l'être humain. Des composés apparentés possédant un mode d'action et une génotoxicité semblables ont été décrits comme étant tératogènes. L'emploi d'TARO-OXALIPLATIN peut accroître le risque d'anomalies génétiques ou de malformations du fœtus et est contre-indiqué durant la grossesse (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

Aucune étude n'a été menée pour déterminer le pouvoir carcinogène de l'oxaliplatine. Toutefois, comme les effets génotoxiques de l'oxaliplatine ont été démontrés, il faut le considérer comme un agent carcinogène chez l'être humain et soulever les risques par rapport aux bienfaits éventuels lorsqu'il est administré en traitement adjuvant.

Appareil cardiovasculaire

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été signalés. L'allongement de l'intervalle QT peut mener à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointe, qui peuvent être fatales. Il faut user de prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou une prédisposition à un tel allongement, chez ceux qui prennent des médicaments ayant la propriété d'allonger l'intervalle QT ou chez ceux qui présentent un déséquilibre électrolytique, comme dans le cas d'une hypokaliémie, d'une hypocalcémie ou d'une hypomagnésémie. En cas d'allongement de l'intervalle QT, le traitement par l'oxaliplatine doit être interrompu (*voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*).

Aucune étude clinique n'a été menée pour déterminer l'innocuité cardiaque, et les données issues des études précliniques sont limitées. Aucune épreuve standard n'a été réalisée sur l'hERG (human ether-a-go-go-related gene) ni sur des fibres de Purkinje. La toxicité cardiaque a été observée chez le chien (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*). Par ailleurs, aucune étude clinique formelle n'a porté sur l'effet de l'oxaliplatine sur l'intervalle QT. On n'a pas non plus évalué

formellement l'effet du médicament en association avec des antiémétiques antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (administrés en traitement préalable lors des essais cliniques) sur l'intervalle QTc. Advenant des réactions d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 accompagnées d'une instabilité hémodynamique (par ex., bradycardie, tachycardie, hypotension, hypertension), on doit surveiller le patient à l'aide d'ÉCG.

Appareil digestif

La toxicité gastro-intestinale, qui se manifeste par des nausées et des vomissements, justifie l'administration d'un traitement antiémétique préventif ou curatif ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des troubles tels 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 sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est administré en concomitance avec du 5-FU. De rares cas de colite, y compris une diarrhée attribuable à *Clostridium difficile*, se sont produits ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques](#)).

Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle de diarrhée ou de vomissements après l'administration d'un traitement associant l'oxaliplatine et le 5-FU afin qu'ils puissent, le cas échéant, communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir les soins appropriés ([voir Surveillance et épreuves de laboratoire](#), ci-dessous).

Des cas d'ischémie intestinale, y compris des cas fatals, ont été signalés avec le traitement par l'oxaliplatine. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par l'oxaliplatine doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être prises ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Le traitement par TARO-OXALIPLATIN peut causer un ulcère duodéal et entraîner d'éventuelles complications, comme une hémorragie ou une perforation, qui peuvent être fatales. En cas d'ulcère duodéal, le traitement par TARO-OXALIPLATIN doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être prises ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Système sanguin et lymphatique

Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle d'une neutropénie suivant l'administration d'un traitement associant l'oxaliplatine et le 5-FU afin qu'ils puissent, le cas échéant, communiquer rapidement avec leur médecin traitant et recevoir les soins appropriés ([voir la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Des cas de neutropénie fébrile (y compris des cas mortels) ont été signalés ([voir 8.1 Aperçu des effets indésirables, Troubles sanguins et lymphatiques](#)). 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 × 10⁹/L, une seule mesure de la température de > 38,3 °C ou une température continue de > 38 °C pendant plus d'une heure) se produit, le traitement par TARO-OXALIPLATIN doit être interrompu jusqu'à l'amélioration ou la disparition des symptômes, et la dose

d'TARO-OXALIPLATIN doit être réduite lors des cycles suivants, en plus de toute réduction de dose de 5-FU requise ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La thrombopénie est une manifestation courante lorsque l'oxaliplatine est utilisée en association avec d'autres agents anticancéreux, mais le risque d'hémorragie de grade 3 ou 4 est faible ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Une anémie peut aussi se produire et se présente rarement sous la forme d'un syndrome hémolytique et urémique.

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est un effet secondaire potentiellement mortel. Il faut interrompre le traitement par TARO-OXALIPLATIN dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute brutale du taux d'hémoglobine avec thrombopénie concomitante ou une augmentation du taux de bilirubine sérique, de créatinine sérique, d'azote urémique du sang ou de lactate déshydrogénase (LDH). L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement et une dialyse pourrait être nécessaire.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), y compris des cas fatals, ont été signalés en association avec le traitement par l'oxaliplatine. En cas de CIVD, le traitement par TARO-OXALIPLATIN doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être prises ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Tous les patients recevant Oxaliplatine doivent subir régulièrement une épreuve de la fonction hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés dans les études cliniques associant l'oxaliplatine et le 5-FU/LV ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), ainsi que les tableaux 4, 6 et 9 portant sur les effets indésirables d'ordre hépatique). Dans le contexte d'un traitement adjuvant, l'élévation des enzymes hépatiques (tous grades confondus : 57 % vs 34 %) et des phosphatases alcalines (tous grades confondus : 42 % vs 20 %) a été plus fréquente dans le groupe FOLFOX4 que dans le groupe 5-FU/LV. En cas d'anomalies fonctionnelles hépatiques ou d'une hypertension portale qui ne résultent manifestement pas de la présence de métastases hépatiques, on doit envisager la possibilité de troubles vasculaires hépatiques et procéder à des examens, s'il y a lieu. Des données probantes indiquent que l'oxaliplatine peut déclencher un syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, appelé également maladie veino-occlusive du foie, la biopsie hépatique révélant des manifestations telles la péliose, l'hyperplasie régénérative nodulaire et la fibrose périsinusoidale. La littérature médicale fait état d'un cas d'insuffisance hépatique mortelle survenue par suite de la résection de métastases du foie chez un patient qui avait reçu de l'oxaliplatine avant l'intervention chirurgicale. De très rares cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite, de même que de rares cas de pancréatite, ont été signalés ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Autres effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques**).

Insuffisance hépatique : On n'a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l'administration d'oxaliplatine à des patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles

hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours des essais cliniques.

Système immunitaire

L'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques et/ou des réactions allergiques ont été associées à l'emploi de l'oxaliplatine. La fréquence des réactions de grade 3 ou 4 s'est chiffrée à 2 ou 3 % pour l'ensemble des études cliniques. Dans le cadre de la pharmacovigilance, l'anaphylaxie s'est avérée mortelle dans certains cas. Ces réactions allergiques peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'administration de l'oxaliplatine et peuvent se manifester par une éruption cutanée, de l'urticaire, un érythème, un prurit, un laryngospasme et, rarement, un bronchospasme et une hypotension. Des réactions allergiques peuvent survenir durant n'importe quel cycle de traitement. On doit surveiller l'apparition de symptômes d'allergie chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique à des dérivés du platine. En cas de réaction de type anaphylactique à l'oxaliplatine, il faut interrompre la perfusion sans délai et instaurer un traitement symptomatique approprié. Le recours à l'épinéphrine, aux corticostéroïdes et aux antihistaminiques permet généralement de faire rétrocéder ces réactions. Toute reprise du traitement par l'oxaliplatine est alors contre-indiquée ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est conseillé 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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Pendant les études et au cours de la pharmacovigilance, on a fait état d'un allongement du temps de Quick et d'une augmentation du rapport international normalisé (RIN), parfois associés à une hémorragie, chez des patients traités en concomitance par l'oxaliplatine et le 5-FU/LV et qui recevaient une anticoagulothérapie. Il pourra être nécessaire d'exercer une surveillance plus étroite des patients traités par l'association d'oxaliplatine et 5-FU/LV qui ont besoin d'une anticoagulothérapie administrée par voie orale ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Chez les patients traités par l'oxaliplatine utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux, il faut surveiller la survenue de signes comme la diarrhée, des vomissements et une mucosite, car ils sont susceptibles de provoquer une déshydratation sévère ou menaçant le pronostic vital. Le cas échéant, il faut interrompre le traitement par TARO-OXALIPLATIN jusqu'à l'amélioration de l'état du patient ou la disparition de ces signes ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

On doit procéder à un examen neurologique des patients avant le début de chaque cycle de traitement, puis de façon régulière par la suite. [Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) pour connaître la marche à suivre en cas de symptômes neurologiques.

Appareil locomoteur

Des rhabdomyolyses, y compris des cas fatals, ont été signalés chez des patients traités par l'oxaliplatine. En cas de douleur musculaire et d'œdème associés à une faiblesse, de la fièvre ou des urines foncées, le traitement par TARO-OXALIPLATIN doit être interrompu. Si la rhabdomyolyse est confirmée, les mesures appropriées doivent être prises. La prudence est de mise si des médicaments associés à la rhabdomyolyse sont administrés en concomitance avec TARO-OXALIPLATIN (oxaliplatine injectable) ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système nerveux

L'oxaliplatine est associé à l'apparition de 2 types de neuropathie décrits ci-après.

(1) Une neuropathie périphérique sensorielle aiguë, réversible survenant à la fin de la perfusion de 2 heures d'oxaliplatine ou au cours des 2 jours qui suivent, qui disparaît généralement entre les cycles, mais réapparaît fréquemment lors des cycles ultérieurs (signalée chez 85 à 95 % des patients). Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de basses températures ou par le contact avec un objet froid. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoire dans les mains, les pieds, la région péri-buccale ou la gorge. D'autres symptômes ont été observés occasionnellement : sensation anormale à la langue, dysarthrie, douleur oculaire et serrement dans la gorge ou la poitrine. On a également signalé la présence de symptômes moteurs aigus, notamment un spasme massétéрин, 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) est survenue chez 58 % des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique recevant de l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, mais elle a atteint le grade 3 ou 4 chez seulement 4 % d'entre eux. On a observé une neurotoxicité aiguë chez environ 1/3 des patients, tous cycles confondus.

Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée (grade 3 ou 4) se caractérisant par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée, de suffocation, sans signe de détresse respiratoire (absence de cyanose et d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme (absence de stridor et de sifflements) s'observe chez de 1 à 2 % des patients. Une dysesthésie pharyngolaryngée (tous grades confondus) a été signalée dans une proportion allant jusqu'à 38 % des patients. Étant donné que de basses températures peuvent déclencher ou exacerber les symptômes neurologiques aigus, il faut éviter le recours à la glace (en prophylaxie de la mucosite) pendant la perfusion d'oxaliplatine ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

(2) Une neuropathie périphérique sensorielle persistante se caractérisant par une paresthésie, une dysesthésie et/ou une hypoesthésie et pouvant comprendre une altération de la proprioception, d'où des difficultés à vaquer aux activités quotidiennes, notamment celles qui demandent des gestes fins, comme écrire ou boutonner ses vêtements, de même qu'une difficulté à marcher.

Lors d'un autre essai clinique réalisé chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique, la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne a été évaluée. Les anomalies les plus fréquentes (jusqu'à 23 % des patients) étaient reliées à des difficultés à accomplir des activités ou des mouvements fins tels que boutonner ses vêtements ou manier 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, tels que monter ou descendre des marches, marcher dans le noir, utiliser des pédales de voiture, était diminuée. Les anomalies sur le plan des capacités ont été observées 3 mois après le dernier traitement.

Durant l'essai sur le traitement adjuvant dans le 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 de toxicités communes (CTC) du National Cancer Institute (NCI) :

Grade	Définition
Grade 0	Aucune altération
Grade 1	Paresthésie légère, perte des réflexes tendineux
Grade 2	Perte sensorielle objective légère ou modérée, paresthésie modérée
Grade 3	Perte sensorielle objective sévère ou paresthésie entraînant une gêne fonctionnelle

La fréquence de neuropathie périphérique sensorielle a été de 92 % (tous grades confondus) et de 13 % (grade 3) chez les patients qui recevaient de l'oxaliplatine en traitement adjuvant. On note que l'apparition de la neuropathie de grade 3 survenait en moyenne au 9^e cycle de traitement. Lors du suivi réalisé 28 jours après le dernier cycle, 60 % des patients souffraient d'une neuropathie, tous grades confondus (grade 1 - 40 %; grade 2 - 16 %; grade 3 - 5 %), cette proportion ayant diminué à 21 % après 18 mois (grade 1 - 17 %; grade 2 - 3 %; grade 3 - 1 %). Au moment du suivi à 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 évoquent la possibilité d'un rétablissement partiel ou complet de la neuropathie sensorielle au fil du temps après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, toutefois, une aggravation des symptômes a été observée plusieurs années après la fin du traitement adjuvant.

On doit tenir compte du fait que les répercussions à long terme de la neuropathie sont difficiles à évaluer et soupeser minutieusement les risques et les bienfaits du traitement par TARO-OXALIPLATIN.

Durant les études sur le cancer colorectal métastatique, la neuropathie a été évaluée au moyen d'une échelle de neurotoxicité spécifique de l'étude qui était différente de l'échelle des CTC du NCI :

Grade	Définition
Grade 1	Résolution et absence de gêne fonctionnelle

Grade	Définition
Grade 2	Entrave au fonctionnement mais non à l'accomplissement des activités quotidiennes
Grade 3	Douleur ou gêne fonctionnelle nuisant à l'accomplissement des activités quotidiennes
Grade 4	Gêne persistante pouvant être invalidante ou mettre la vie en danger

Chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence de neuropathie observée a été de 82 % (tous grades confondus) et de 19 % (grades 3 et 4), tandis que chez les patients ayant reçu un traitement préalable, elle a été de 79 % (tous grades confondus) et de 11 % (grades 3 et 4). La probabilité de survenue d'une neuropathie périphérique sensorielle dépend de la dose cumulative d'oxaliplatine administrée. Ces symptômes peuvent s'atténuer suivant l'arrêt du traitement par TARO-OXALIPLATIN chez certains patients.

La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à l'oxaliplatine doit faire l'objet d'une surveillance étroite, notamment lorsque ce produit est administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à une toxicité neurologique particulière ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). À l'heure actuelle, on ne connaît pas 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 lors de l'emploi d'agents à base de platine et de traitements d'association comportant l'oxaliplatine. La LEPR peut se manifester par des céphalées, une altération de l'état mental, des crises convulsives, des troubles de la vision pouvant aller d'une vue brouillée à la cécité, associés ou non à une hypertension ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La confirmation du diagnostic de LEPR repose sur les résultats d'épreuves d'imagerie cérébrale.

L'arrêt du traitement par TARO-OXALIPLATIN et l'instauration d'un traitement de l'hypertension, le cas échéant, sont recommandés chez les patients qui développent une LEPR. L'innocuité de la réinstauration du traitement TARO-OXALIPLATIN chez les patients ayant présenté une LEPR est inconnue.

Au cours d'un essai clinique, des études de conduction nerveuse ont été réalisées au départ et après 12 cycles d'oxaliplatine administré à raison de 85 mg/m² toutes les 2 semaines (ou à la fin du traitement chez les patients ayant mis fin plus tôt à leur participation). Les résultats ont fait état d'une diminution touchant principalement l'amplitude du potentiel d'action sensoriel et légèrement l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé. L'ampleur de cette diminution augmentait de façon proportionnelle à la gravité de la neuropathie périphérique sensorielle (NPS), selon l'appréciation clinique réalisée au moyen de l'échelle neurologique spécifique d'oxaliplatine pour l'évaluation de la NPS.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Le platine est principalement éliminé par les reins. On constate que la clairance du platine ultrafiltrable est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune relation pharmacodynamique n'a pu être établie entre les taux de platine ultrafiltré et les profils d'innocuité et d'efficacité cliniques du médicament (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

Aucune étude n'a porté sur l'emploi d'oxaliplatine en présence d'insuffisance rénale sévère (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

Comme on dispose de peu de données sur l'innocuité de l'oxaliplatine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, on n'envisagera l'administration de ce médicament qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les bienfaits pour le patient. Le cas échéant, on pourra amorcer le traitement à la dose habituelle recommandée, tout en assurant une surveillance étroite de la fonction rénale et en procédant à un ajustement de la dose en fonction de la toxicité du médicament.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Contraception chez l'homme et chez la femme**

Compte tenu de certaines données sur la toxicité pour la reproduction et la génotoxicité, il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'oxaliplatine et au moins neuf mois après l'administration de la dernière dose.

Compte tenu de certaines données sur la génotoxicité, il faut également conseiller aux hommes ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'oxaliplatine et au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose.

- **Fertilité**

Une altération des testicules, caractérisée par la dégénérescence, l'hypoplasie et l'atrophie, a été observée chez des chiens ayant reçu de l'oxaliplatine à raison de 0,75 mg/kg/jour (environ le sixième de la dose recommandée pour l'humain en fonction de la surface corporelle) pendant 5 jours, tous les 28 jours, pendant trois cycles. Il n'a pas été possible de déterminer la dose sans effet.

Il est recommandé aux patients de sexe masculin qui doivent être traités par l'oxaliplatine de se faire conseiller sur la conservation de sperme avant l'instauration de leur traitement, car l'oxaliplatine pourrait avoir des effets néfastes et potentiellement irréversibles sur la fertilité.

- **Risque tératogène**

L'emploi d'oxaliplatine peut accroître le risque d'anomalies génétiques ou de malformations du fœtus et est contre-indiqué durant la grossesse.

Appareil respiratoire

L'oxaliplatine a été associé peu fréquemment à des cas de fibrose pulmonaire ou de pneumopathie interstitielle (< 1 % des patients ayant participé aux études). Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence combinée de toux et de dyspnée observée dans le groupe recevant l'association d'oxaliplatine et 5-FU/LV et celui recevant uniquement l'association 5-FU/LV en perfusion a été respectivement de 7 % et de 5 % (tous grades confondus) et de 0,8 % et de 0,1 % (grades 3 et 4). Chez les patients du groupe de l'association d'oxaliplatine et 5-FU/LV et du groupe de l'association irinotécan et 5-FU/LV n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique, la fréquence combinée de la toux, de la dyspnée et de l'hypoxie a été respectivement de 43 % et de 32 % (tous grades confondus) et de 7 % et de 5 % (grades 3 et 4). Chez les patients du groupe de l'association d'oxaliplatine et 5-FU/LV et du groupe de l'association 5-FU/LV ayant reçu un traitement préalable, la fréquence combinée de la toux, de la dyspnée et de l'hypoxie a été respectivement de 30 % et de 21 % (tous grades confondus) et de 5 % et de 2 % (grades 3 et 4). On a signalé un cas mortel de pneumonie éosinophile chez un patient ayant reçu de l'oxaliplatine en association 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, justifie l'interruption du traitement par TARO-OXALIPLATINE jusqu'à ce qu'une exploration pulmonaire poussée permette d'écartier l'existence d'une pneumopathie interstitielle ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de pneumopathie interstitielle mortelle ont été signalés après la commercialisation d'TARO-OXALIPLATIN.

Peau et annexes cutanées

En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion d'oxaliplatine immédiatement et instaurer un traitement symptomatique local. La survenue d'une extravasation peut causer une douleur et une inflammation localisées. Ces manifestations peuvent être sévères et entraîner des complications telles une nécrose et une réaction au point d'injection se manifestant notamment par une rougeur, un œdème et de la douleur. La nécrose tissulaire lors de l'extravasation de l'oxaliplatine a été décrite dans la littérature médicale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'oxaliplatine chez la femme enceinte. Selon les résultats d'études précliniques, l'administration d'Oxaliplatine aux doses thérapeutiques indiquées est susceptible d'entraîner la mort ou des effets tératogènes sur le fœtus humain. L'emploi de ce médicament est donc contre-indiqué durant la grossesse.

Comme avec tous les agents cytotoxiques, les patients potentiellement fertiles (hommes et femmes) doivent utiliser une méthode contraceptive fiable au moment d'entreprendre une chimiothérapie par TARO-OXALIPLATIN (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'oxaliplatine passe dans le lait maternel. L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement par TARO-OXALIPLATIN et pendant au moins 3 mois après la dernière dose (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (≤ 22 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. L'emploi de l'oxaliplatine en monothérapie a été évalué chez l'enfant lors de 2 essais de phase I (69 patients) et de 2 essais de phase II (166 patients). Au total, 235 enfants (âgés de 7 mois à 22 ans) porteurs de tumeurs solides ont reçu un traitement. L'efficacité de l'oxaliplatine en monothérapie n'a toutefois pas été établie dans cette population. On a mis fin au recrutement des patients dans le cadre des 2 essais de phase II en raison d'une absence de réponse tumorale (voir [1 INDICATIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV, la fatigue, la déshydratation, la diarrhée, la leucopénie et la syncope ont été plus fréquentes chez ceux qui étaient âgés de 65 ans et plus (99 patients sur 279) que chez ceux qui avaient moins de 65 ans, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative. Les doses initiales ont été les mêmes dans les 2 groupes d'âge. Lors de l'essai ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de diarrhée et de granulocytopenie de grades 3 et 4 a été plus élevée chez les patients de 65 ans et plus ayant reçu cette association médicamenteuse (393 patients sur 1108) que chez les patients plus jeunes, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative ici non plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le 5-FU et l'oxaliplatine entraînent tous deux des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques, et leur administration concomitante contribue à en accroître davantage la fréquence.

Lors des essais cliniques ayant porté sur le traitement adjuvant du cancer du côlon et sur le traitement du cancer colorectal métastatique, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par l'oxaliplatine en association avec le 5-FU ont été les neuropathies périphériques sensorielles, la fatigue, la thrombopénie, l'anémie, la neutropénie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la stomatite et l'élévation des taux d'enzymes hépatiques et de phosphatases alcalines (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :

Des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie ont été signalés lors de l'emploi concomitant d'oxaliplatine et du 5-FU/LV en perfusion (*voir* [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Chez les patients recevant un traitement adjuvant, la fréquence de neutropénie fébrile s'est établie à 0,1 % dans le groupe traité par le 5-FU/LV en perfusion et à 0,7 % dans celui traité par l'association oxaliplatine et 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 traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV et à 4 % (moins de 1 % des cycles), dans celui traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV. Par ailleurs, chez les patients ayant reçu un traitement préalable, le pourcentage de survenue d'une neutropénie fébrile a été de 1 % dans le groupe qui avait uniquement reçu le 5-FU/LV et de 5 % (moins de 1 % des cycles) dans celui qui avait reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV.

Chez les patients recevant un traitement adjuvant, la fréquence de thrombopénie (tous grades confondus) a été respectivement de 77 % et de 19 % dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV et dans celui traité uniquement par le 5-FU/LV, les manifestations de grades 3 et 4 comptant respectivement pour 1,7 % et 0,4 % de l'ensemble des cas. Les hémorragies ont également été plus fréquentes chez les patients recevant l'association oxaliplatine et 5-FU/LV (hémorragies gastro-intestinales : 0,5 %; hématurie : 0,3 %; rectorragies : 1,3 %). La fréquence de thrombopénie observée chez les patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique a été plus élevée dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV que dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV (tous grades confondus : 70 % vs 26 %; grades 3 et 4 : 5 % vs 2 %). Toutefois, les hémorragies ont été peu fréquentes dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV et se sont manifestées sous les formes suivantes : épistaxis, rectorragie, méléna, saignements vaginaux, hématurie et hémoptysie. La fréquence de thrombopénie observée chez les patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique

a été plus élevée dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV que dans le groupe traité uniquement par le 5-FU/LV (tous grades confondus : 67 % vs 21 %; grades 3 et 4 : 6 % vs 0 %).

L'emploi d'oxaliplatine n'a été que rarement associé à un syndrome hémolytique et urémique.

Troubles gastro-intestinaux :

Des effets indésirables, tels une anorexie, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une stomatite, une mucosite et des douleurs abdominales ont été fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon et chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Une déshydratation, une hypokaliémie, une acidose métabolique, un iléus, une occlusion intestinale et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des vomissements ou une diarrhée sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est administré en concomitance avec du 5-FU ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques](#)).

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

De la fièvre et des frissons (tremblements), attribuables à l'infection (avec ou sans neutropénie fébrile) ou, possiblement à un mécanisme immunologique, figurent parmi les effets indésirables rapportés chez certains patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon et chez les patients traités pour un cancer colorectal métastatique, qu'ils aient reçu ou non un traitement préalable ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Point d'injection

On a signalé la survenue de réactions au point d'injection, notamment une douleur, de la rougeur, de l'enflure et une thrombose localisées ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). La nécrose tissulaire lors de l'extravasation de l'oxaliplatine a été décrite dans la littérature médicale.

Troubles du système immunitaire :

Des réactions allergiques, comme des éruptions cutanées (surtout de l'urticaire), une conjonctivite, une rhinite et des réactions anaphylactiques ont été observées ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :

Des dorsalgies ont été rapportées chez des patients ayant reçu un traitement par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV comme adjuvant et chez les patients préalablement traités pour un

cancer colorectal métastatique. En présence de telles douleurs, on doit vérifier l'existence éventuelle d'une hémolyse (s'inscrivant dans un syndrome hémolytique et urémique), bien que ce trouble n'ait été que rarement signalé ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Des cas d'arthralgie ont également été signalés ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Troubles du système nerveux :

L'emploi d'oxaliplatine est fréquemment associé à l'apparition d'une neuropathie périphérique sensorielle aiguë ou chronique. Dans de très rares cas, on a signalé la présence de symptômes évoquant le syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien causal n'a cependant été établi entre la survenue de ces manifestations et l'emploi d'oxaliplatine ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques](#)).

Chez les patients ayant reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV pour le traitement adjuvant du cancer du côlon, la fréquence de neuropathie périphérique sensorielle a été de 92 % (tous grades confondus) et de 13 % (grade 3). Une neuropathie a été signalée chez 82 % (tous grades confondus) et 19 % (grades 3 et 4) des patients traités pour un cancer colorectal métastatique sans traitement préalable. Le pourcentage de survenue d'une neuropathie s'est par ailleurs établi à 79 % (tous grades confondus) et à 11 % (grades 3 et 4) dans le groupe de patients préalablement traités.

Neuropathie périphérique sensorielle

Manifestations neurosensorielles aiguës

Ce type de symptômes survenant généralement à la fin de la perfusion de 2 heures d'oxaliplatine, ou dans les heures qui suivent, s'atténue spontanément après quelques heures ou quelques jours, et réapparaît fréquemment lors des traitements ultérieurs. Les symptômes neurosensoriels peuvent être déclenchés ou aggravés par une exposition à de basses températures ou par des contacts avec des objets froids. Ils se manifestent habituellement par une paresthésie, une dysesthésie ou une hypoesthésie transitoire. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée (grade 3 ou 4) se caractérisant par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée, de suffocation, sans signe de détresse respiratoire (absence de cyanose et d'hypoxie), de laryngospasme ou de bronchospasme (absence de stridor et de sifflements) s'observe chez de 1 à 2 % des patients. Une dysesthésie pharyngolaryngée (tous grades confondus) a été signalée dans une proportion allant jusqu'à 38 % des patients.

Dysesthésie, paresthésie des extrémités et neuropathie périphérique

La toxicité limitant la dose d'oxaliplatine est essentiellement neurologique. Elle se traduit par une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités, accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchée par une exposition au froid

(85 à 95 % des patients).

La durée de ces symptômes, généralement régressifs entre les cycles de traitement, s'accroît avec la répétition de ceux-ci. La survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle nécessite, selon la durée des symptômes, l'ajustement de la dose, voire l'arrêt du traitement (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Cette gêne fonctionnelle, s'observant notamment par une difficulté à exécuter des gestes fins, est une conséquence possible de l'atteinte sensorielle. Le risque de survenue d'une gêne fonctionnelle pour une dose cumulée d'environ 800 mg/m² (soit 10 cycles) se chiffre à 15 % ou moins. Les signes et les symptômes neurologiques s'atténuent dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement.

Autres manifestations neurologiques

Au nombre des autres symptômes qui ont parfois été observés, on a signalé un dysfonctionnement des nerfs crâniens, lequel peut être associé à l'une ou l'autre des manifestations précédemment mentionnées ou prendre la forme d'un événement isolé ou de plusieurs événements combinés, notamment un ptosis, une diplopie, une aphonie, une dysphonie, un enrouement, parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, une sensation anormale à la langue ou une dysarthrie, parfois décrite comme une aphasie, une névralgie faciale, une douleur faciale, des fasciculations, une douleur oculaire, une baisse de l'acuité visuelle, une altération du champ visuel, une cécité passagère (réversible après l'arrêt du traitement), une amaurose et une cécité monoculaire transitoire. Les manifestations suivantes ont également été observées : spasme massétérin, spasmes musculaires, contractions musculaires involontaires, secousses musculaires, myoclonie, troubles de la coordination, démarche anormale, ataxie, troubles de l'équilibre et serrement/pression/inconfort/douleur dans la gorge ou dans la poitrine (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Des cas de dysgueusie (altération du goût) ont également été rapportés (*voir* [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

L'alopecie a été signalée pour l'ensemble des études cliniques chez les patients ayant reçu de l'oxaliplatine, soit chez environ le tiers d'entre eux (tous grades confondus), et elle était d'intensité légère dans la majorité des cas.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU CÔLON

Au total, 1108 patients atteints d'un cancer du côlon ont reçu un traitement adjuvant par l'oxaliplatine en concomitance avec le 5-FU/LV en perfusion lors d'un essai clinique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Une proportion de 15 % des patients du groupe recevant de l'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV en perfusion ont dû abandonner leur traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 6 % de ceux qui recevaient uniquement le 5-FU/LV.

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

Par ailleurs, la fréquence des décès survenus durant les 60 premiers jours de traitement a été de 0,3 % (n = 3) chez les patients ayant reçu le traitement d'association, de même que chez ceux ayant reçu le 5-FU/LV en monothérapie.

Bien que les effets indésirables aient pu varier d'un patient à l'autre, leur fréquence globale s'est révélée comparable entre les hommes et les femmes, ainsi qu'entre les patients de moins de 65 ans et ceux âgés de 65 ans et plus. Par contre, les effets de grades 3 et 4 suivants ont été le plus souvent observés chez les femmes, sans égard au traitement administré : diarrhée, fatigue, granulocytopénie, nausées et vomissements. On a également pu noter une fréquence plus élevée de diarrhée et de granulocytopénie de grades 3 et 4 chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes, quoique la différence n'ait pas été statistiquement significative.

Le tableau suivant présente les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors d'un essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 3 – Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors d'un essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon - par appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATIN + 5-FU/LV N = 1108		5-FU/LV 3 N = 1111	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Tout effet indésirable	100	70	99	31
Troubles au point d'application				
Réaction au point d'injection	11	3	10	3
Organisme entier – Troubles généraux				
Réaction allergique	10	3	2	<1
Fatigue	44	4	38	1
Fièvre	27	1	12	1

	TARO-OXALIPLATIN + 5-FU/LV N = 1108		5-FU/LV 3 N = 1111	
Effet indésirable (Classification de l'OMS)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Douleur	5	<1	5	<1
Gain pondéral	10	<1	10	<1
Systèmes nerveux central et périphérique				
Céphalées	7	<1	5	<1
Neuropathie périphérique sensorielle ²	92	12	16	<1
Troubles sensoriels	8	<1	1	0
Troubles de l'appareil gastro-intestinal				
Douleur abdominale	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
Fonctions hépatique et biliaire				
Bilirubinémie	20	4	20	5
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	57	2	34	1
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Augmentation du taux de phosphatases alcalines	42	<1	20	<1
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation				
Épistaxis	16	<1	12	0
Thrombopénie	77	2	19	<1
Anomalies érythrocytaires				
Anémie	76	1	67	<1
Mécanisme de résistance				
Infections	25	4	25	3
Appareil respiratoire				
Dyspnée	5	1	3	<1
Rhinite	6	0	8	<1
Peau et annexes cutanées				
Alopécie ¹	30	0	28	0
Troubles cutanés	32	2	36	2
Organes des sens				
Altération du goût	12	<1	8	0
Fonction visuelle				
Conjonctivite	9	1	15	1
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*				
Granulocytopenie	79	41	40	5

¹ Alopecie : grades 1 et 2 seulement, selon les critères d'évaluation du NCI

² Neuropathie périphérique sensorielle : grades 1, 2 et 3 seulement, selon les critères d'évaluation du NCI

*SRE : système réticuloendothélial

Lors du même essai de base, les effets indésirables suivants, qui pourraient être importants, ont été signalés le plus souvent chez moins de 5% des patients traités par l'association d'oxaliplatine et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Organisme entier – Troubles généraux : douleurs thoraciques

Systemes nerveux central et périphérique : étourdissements

Métabolisme/Épreuves de laboratoire : Le dosage du magnésium sérique n'a pas été effectué de façon prospective.

Troubles mentaux : insomnie

Appareil respiratoire : toux

Fonction visuelle : larmoiement

Anomalies leucocytaires et troubles du SRE : leucopénie

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

Au total, 259 patients ont reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors d'un essai mené avec randomisation chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Vingt-six pour cent (26 %) de ces patients et 8 % de ceux ayant reçu l'association irinotécan et 5-FU/LV ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables, le plus souvent d'ordre gastro-intestinal, hématologique ou neurologique.

La fréquence des décès, toutes causes confondues, survenus durant les 30 premiers jours de traitement, s'est établie à 3 % chez les patients ayant reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, à 5 %, chez ceux ayant reçu l'association irinotécan et 5-FU/LV et à 3 %, chez les patients ayant reçu l'association oxaliplatine et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement ont été de l'ordre de 2 % dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, de 5 %, dans le groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV et de 3 %, dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV ont été attribués à l'évolution de la maladie, à la septicémie, à la déshydratation ou à un déséquilibre électrolytique et à l'insuffisance hépatique.

Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association oxaliplatine et 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 rapportés s'est révélé comparable entre les groupes de traitement et les populations. Par contre, les effets de grades 3 et 4 ont été observés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré.

Le tableau ci-dessous montre les effets indésirables survenus chez > 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors de l'essai de base mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 4 – Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors d'un essai mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique - par appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)
Tout effet indésirable	99	82	98	70	99	76
Allergie/Immunologie						
Rhinite allergique	10	0	6	0	6	0
Hypersensibilité	12	2	5	0	6	1
Appareil cardiovasculaire						
Œdème	15	0	13	<1	10	1
Thrombose	6	5	6	6	3	3
Organisme entier						
Fatigue	70	7	58	11	66	16
Fièvre – sans NAPN*	16	1	9	<1	9	0
Frissons	8	<1	2	0	7	0
Hyperhydrose	5	0	6	0	12	0
Perte pondérale	11	0	9	<1	11	<1
Peau et annexes cutanées						
Alopécie	38	0	44	0	67	0
Troubles cutanés (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

	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + irinotécan N = 258	
Effet indésirable (Classification de l'OMS)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)
Éruption cutanée	11	< 1	4	0	7	1
Réactions cutanées – syndrome main-pied	7	1	2	<1	1	0
Appareil digestif						
Anorexie	35	2	25	4	27	5
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
Flatulences	9	0	6	0	5	<1
Sécheresse de la bouche	5	0	2	0	3	0
Nausées	71	6	67	15	83	19
Stomatite	38	0	25	1	19	<1
Altération du goût	14	0	6	0	8	<1
Vomissements	41	4	43	13	64	23
Troubles hémorragiques						
Épistaxis	10	0	2	0	2	<1
Infections/Neutropénie fébrile						
Infection – NAPN*	8	8	12	11	9	8
Infection – sans NAPN*	10	4	5	1	7	2
Système nerveux						
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
Paresthésie	77	18	16	2	62	7
Dysesthésie pharyngolaryngée	38	2	1	0	28	1
Système oculaire/Fonction visuelle						
Vision anormale	5	0	2	<1	6	1
Larmoiement	9	0	1	0	2	<1
Douleur						

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		Oxaliplatine + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3- 4 (%)
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
Appareil respiratoire						
Toux	35	1	25	2	17	<1
Dyspnée	18	7	14	3	11	2
Fonction rénale/Appareil génito-urinaire						
Pollakiurie	5	1	2	<1	3	1

*NAPN : Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles; SAP : sans autre précision

Lors du même essai de base, les effets indésirables suivants, qui pourraient être importants, ont été signalés le plus souvent chez moins de 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Systeme cardiovasculaire : hypertension, hypotension, modification du temps de Quick

Peau et annexes cutanées : altérations unguéales, changement de pigmentation, urticaire

Appareil digestif : troubles gastro-intestinaux (sans autre précision)

Troubles hémorragiques : rectorragie

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

Métabolisme/Épreuves de laboratoire : Le dosage du magnésium sérique n'a pas été effectué de façon prospective.

Systeme nerveux : syncope, vertiges

Douleurs : douleurs osseuses, douleur thoracique, névralgie, douleur rectale

Appareil respiratoire : hoquet, hypoxie, pneumonite, troubles pulmonaires (sans autre précision)

Fonction rénale/Appareil génito-urinaire : élévation du taux de créatinine, dysurie

PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Au total, 791 patients ont pris part à un essai mené avec randomisation chez des patients atteints d'un cancer colorectal réfractaire et récidivant. Deux cent soixante-huit (268) d'entre eux ont reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Quatorze pour cent (14 %) des patients du groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV et 7 % de ceux ayant reçu uniquement le 5-FU/LV ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables, tels que des réactions allergiques, de la fatigue, des troubles gastro-intestinaux, des troubles hématologiques ou des neuropathies.

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients d'au moins 65 ans recevant l'association oxaliplatine et 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 rapportés 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 observés plus souvent chez les femmes, sans égard au traitement administré.

Le tableau ci-dessous montre les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors de l'essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 5 – Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV lors d'un essai mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique - par appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 268)		TARO-OXALIPLATINE (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Tout effet indésirable	100	81	100	46	98	44
Point d'injection						
Réaction au point d'injection	13	3	7	0	7	1
Système nerveux autonome						

	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 268)		TARO-OXALIPLATINE (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
Effet indésirable (Classification de l'OMS)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Bouffées vasomotrices	10	0	3	0	2	0
Organisme entier						
Lésion accidentelle	7	0	2	0	4	0
Réaction allergique	8	1	3	1	2	1
Douleur thoracique	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
Système cardiovasculaire – Troubles généraux						
Enflure des jambes	8	< 1	5	1	6	1
Œdème périphérique	6	0	3	< 1	5	1
Systèmes nerveux central et périphérique						
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
Appareil digestif						
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
Flatulences	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
Métabolisme et nutrition						
Déshydratation	9	4	5	3	4	2
Appareil locomoteur						
Arthralgie	10	1	8	< 1	11	3
Dorsalgie	16	2	11	< 1	17	4

	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 268)		TARO-OXALIPLATINE (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
Effet indésirable (Classification de l'OMS)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Myalgie	6	< 1	4	0	2	0
Néoplasmes						
Aggravation des néoplasmes malins	13	12	10	9	13	13
Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation						
Épistaxis	11	0	3	0	3	0
Hématurie	6	2	1	0	3	1
Thrombopénie	15	5	5	1	0	0
Troubles mentaux						
Anxiété	7	< 1	6	0	5	0
Dépression	7	< 1	5	0	5	< 1
Insomnie	16	0	9	< 1	5	0
Anomalies érythrocytaires						
Anémie	20	5	7	1	11	2
Appareil respiratoire						
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
Peau et annexes cutanées						
Alopécie	8	0	3	< 1	4	0
Éruption cutanée	14	0	4	0	5	0
Exfoliation cutanée	9	1	2	0	11	1
Hyperhydrose	7	0	8	0	4	0
Organes des sens						
Altération du goût	12	0	3	0	4	0
Appareil génito-urinaire						
Dysurie	6	< 1	1	0	2	< 1
Infection des voies urinaires	5	< 1	5	2	4	1
Fonction visuelle						
Larmoiement	8	0	1	0	8	0
Anomalie leucocytaires et troubles du SRE*						
Baisse du taux de polynucléaires neutrophiles	5	2	0	0	< 1	< 1
Granulocytopénie	52	41	1	0	9	3

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 268)		TARO-OXALIPLATINE (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Leucopénie	9	4	0	0	1	< 1

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

Lors du même essai de base, les effets indésirables suivants, qui pourraient être importants, ont été signalés le plus souvent chez moins de 5 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Organisme entier – Troubles généraux : ascites

Système cardiovasculaire – Troubles généraux : œdème

Systèmes nerveux central et périphérique : ataxie

Appareil digestif : sécheresse de la bouche, reflux gastro-œsophagien, ténésme

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque : tachycardie

Métabolisme/Épreuves de laboratoire : Le dosage du magnésium sérique n'a pas été effectué de façon prospective.

Appareil locomoteur : douleurs osseuses

Dysfonctions plaquettaires, troubles hémorragiques et troubles de la coagulation : ecchymoses, 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 vision, conjonctivite

Anomalies leucocytaires et troubles du système réticulo-endothélial (SRE) : neutropénie fébrile

Autres effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

La fréquence des effets indésirables a été définie d'après la convention suivante : très fréquents (> 10 %); fréquents (≥ 1 %, < 10 %).

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquents : Une déshydratation, une hypokaliémie, une acidose métabolique, un iléus, une occlusion intestinale et une altération de la fonction rénale peuvent être associés à des vomissements ou à une diarrhée sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est administré en concomitance avec du 5-FU.

Fréquents : hémorragie gastro-intestinale.

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Très fréquents : asthénie.

La survenue d'une extravasation peut également causer une douleur et une inflammation localisées. Cette manifestation peut être sévère et entraîner des complications telle une nécrose, en particulier lorsque l'oxaliplatine est administré dans une veine périphérique.

Troubles du système immunitaire :

Fréquents : réactions anaphylactiques notamment un bronchospasme, un œdème de Quincke, une hypotension, une douleur thoracique ou un choc anaphylactique.

Troubles du système nerveux :

Très fréquents : manifestations neurosensorielles aiguës, dysesthésie, paresthésie des extrémités, neuropathie périphérique, névrite.

Troubles du système vasculaire :

Fréquents : hypertension, accidents thromboemboliques y compris la thrombose veineuse profonde.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

La fréquence des effets indésirables a été définie d'après la convention suivante : 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 :

Rares : hémolyse.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Rares : surdité.

Troubles oculaires :

Rares : baisse passagère de l'acuité visuelle, névrite ophtalmique, c civit  passagère réversible après l'arrêt du traitement, altération du champ visuel. Plusieurs cas de réaction positive suite à la réintroduction du médicament associés à des cycles subséquents de chimiothérapie ont été signalés, ce qui témoigne de l'existence d'un lien causal probable avec l'oxaliplatine.

Troubles gastro-intestinaux :

Rares : colite, y compris la diarrhée attribuable à *Clostridium difficile*.

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

La survenue d'une extravasation peut également causer une douleur et une inflammation localisées. Cette manifestation peut être sévère et entraîner des complications telle une nécrose, en particulier lorsque l'oxaliplatine est administré dans une veine périphérique.

Troubles de la fonction hépatique/biliaire :

Rares : pancréatite.

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

Troubles du système immunitaire :

Rares : anémie hémolytique immuno-allergique, thrombopénie immuno-allergique.

Troubles du système nerveux :

Rares : dysarthrie, signe de Lhermitte, réduction des réflexes tendineux, leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR; également appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR]) (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

Très rares : On a signalé la présence de symptômes évoquant le syndrome de Guillain-Barré. Aucun lien causal n'a cependant été établi entre la survenue de ces manifestations et l'emploi d'oxaliplatine.

Troubles de la fonction rénale et urinaire :

Très rares : nécrose tubulaire aiguë, néphrite interstitielle aiguë, insuffisance rénale aiguë ont été signalés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Rares : pneumopathie interstitielle aiguë (parfois mortelle), fibrose pulmonaire (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

8.5 Données d'étude clinique

PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU CÔLON

Tableau 6 – Effets indésirables d'ordre hépatique observés chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (≥ 5 % des patients)

Paramètre hépatique	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N=1111)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	57	2	34	1
Élévation du taux de phosphatases alcalines	42	< 1	20	< 1
Bilirubinémie	20	4	20	5

Tableau 7 – Effets indésirables d'ordre hématologique observés chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (≥ 5 % des patients)

Effet indésirable* (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)
Anémie	76	1	67	0.3
Neutropénie	79	41	40	5
Thrombopénie	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. On a retenu les grades les plus élevés observés lors de chaque cycle de traitement.

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

Tableau 8 – Effets indésirables d'ordre hépatique observés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		TARO-OXALIPLATINE + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Modification du taux des phosphatases alcalines	16	0	7	0	16	2
Modification du taux d'ALAT (SGPT)*	6	1	2	0	5	2
Modification du taux d'ASAT (SGOT)*	17	1	2	< 1	11	1
Modification du taux de bilirubine totale	6	< 1	3	1	3	2
Hypoalbuminémie	8	0	5	2	9	< 1

* ALAT (SGPT) : alanine aminotransférase; ASAT (SGOT) : aspartate aminotransférase

Tableau 9 – Effets indésirables d'ordre hématologique observés chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		TARO-OXALIPLATINE + irinotécan N = 258	
	Tous Grades (%)	Grades 3/4 (%)	Tous Grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous Grades (%)	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
Thrombopénie	71	5	26	3	45	4

Tableau 10 – Effets indésirables d’ordre métabolique observés chez des patients n’ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)

Effet indésirable (Classification de l’OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV N = 259		Irinotécan + 5-FU/LV N = 256		TARO-OXALIPLATINE + irinotécan N = 258	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	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 11 – Anomalies des épreuves de la fonction hépatique observées chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients)

Résultats biologiques	Oxaliplatine + 5-FU/LV (N = 268)		Oxaliplatine (N = 266)		5-FU/LV 3 (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Modification du taux des phosphatases alcalines	60	4	60	7	50	5
Modification du taux d’ALAT (SGPT)*	36	0	39	1	27	1
Modification du taux d’ASAT (SGOT)*	53	0	57	4	42	2
Modification du taux de bilirubine totale	13	1	15	4	20	6
Modification du taux de lactate déshydrogénase	53	22	53	23	46	24

* ALAT (SGPT) : alanine aminotransférase; ASAT (SGOT) : aspartate aminotransférase

Tableau 12 - Anomalies hématologiques significatives sur le plan clinique observées chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) - par terme privilégié et appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 268)		TARO-OXALIPLATINE (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Anémie	84	5	61	2	67	2
Leucopénie	81	27	13	<1	35	2
Neutropénie	77	52	7	0	25	6
Thrombopénie	67	6	28	2	21	0

Tableau 13 – Effets indésirables d'ordre métabolique observés chez des patients ayant reçu un traitement préalable du cancer colorectal métastatique (≥ 5 % des patients) - par terme privilégié et appareil, système ou organe touché

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	TARO-OXALIPLATINE + 5-FU/LV (N = 268)		TARO-OXALIPLATINE (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hypokaliémie	9	6	3	2	3	1

8.6 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-après ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance réalisée 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 fatals ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin](#)); pancytopenie auto-immune; pancytopenie; leucémie secondaire.

Troubles cardiaques : l'allongement de l'intervalle QT, qui peut mener à des arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointe, qui peuvent entraîner un décès ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

Troubles oculaires : amaurose, cécité monoculaire transitoire. Des cas de réaction positive suite à

la réintroduction du médicament associés à des cycles subséquents de chimiothérapie 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 (y compris des cas fatals); ulcère duodéal et complications, comme une hémorragie ou une perforation, qui peuvent entraîner un décès (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)*).

Troubles de la fonction hépatique/biliaire : hausse de la bilirubinémie, hyperplasie nodulaire focale.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité retardée.
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Infections et infestations : sepsie, sepsie neutropénique, choc septique, y compris des décès (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Infections et infestations](#)*).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse (y compris des cas fatals) (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)*).

Troubles du système nerveux : convulsions, encéphalopathie hyperammonémique, troubles cérébrovasculaires ischémiques et hémorragiques.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : laryngospasme, pneumonie et bronchopneumonie, y compris des cas fatals.

Troubles cutanés et sous-cutanés : vascularite d'hypersensibilité.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude particulière n'a été menée pour évaluer une éventuelle interaction entre l'oxaliplatine et les isoenzymes du cytochrome P450.

Des études in vitro ont permis de démontrer que l'oxaliplatine n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450 et n'inhibe pas l'activité de celles-ci chez l'être humain. Aucune interaction n'est donc à prévoir entre l'oxaliplatine et les médicaments métabolisés par ce système.

Bien que cette hypothèse n'ait fait l'objet d'aucune étude formelle, on pense que la clairance des dérivés du platine, principalement éliminés dans l'urine, pourrait être ralentie par l'administration concomitante de composés potentiellement néphrotoxiques (*voir [10](#)*

PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

9.2 Interactions médicament-médicament

L'administration d'une dose unique de 85 mg/m² d'oxaliplatine immédiatement avant celle du 5-FU n'a pas modifié le degré d'exposition du patient au 5-FU. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée après l'administration d'une dose de 85 mg/m² d'oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV chez les patients qui recevaient le traitement toutes les 2 semaines. On a toutefois noté une augmentation d'environ 20 % de la concentration plasmatique de 5-FU lors de l'injection de doses de 130 mg/m² d'oxaliplatine toutes les 3 semaines. La dose d'TARO-OXALIPLATINE homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

In vitro, la prise de médicaments tels que l'érythromycine, les salicylés, le valproate de sodium, le granisétron et le paclitaxel n'a aucunement modifié la liaison protéique du platine.

Pendant les études et au cours de la pharmacovigilance, on a fait état d'un allongement du temps de Quick et d'une augmentation du rapport international normalisé (RIN), parfois associés à une hémorragie, chez des patients traités en concomitance par l'oxaliplatine et le 5-FU/LV et qui recevaient une anticoagulothérapie. Par conséquent, les patients traités par cette association médicamenteuse qui doivent également prendre des anticoagulants oraux peuvent exiger une surveillance accrue.

La prudence est de mise quand le traitement par TARO-OXALIPLATINE est administré en concomitance avec un traitement par d'autres médicaments qui ont la propriété d'allonger l'intervalle QT. En cas d'association avec de tels médicaments, il convient de surveiller étroitement l'intervalle QT (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

La prudence est de mise quand un traitement par Oxaliplatine est administré en concomitance avec un traitement par d'autres médicaments dont l'association avec la rhabdomyolyse est connue (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Oxaliplatine est un agent alcoylant de type platine. La biotransformation d'oxaliplatine en dérivés actifs s'effectue par voie non enzymatique dans les solutions physiologiques par le déplacement du ligand labile oxalate. Plusieurs espèces réactives se constituent alors, notamment les formes monoquo- et diaquo- du groupe des 1,2-diaminocyclohexane (DACH)-platines, lesquelles se lient par covalence aux macromolécules. Il se crée également des ponts interbrins et intrabrins dans l'ADN plastidique. Cette liaison s'établit 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, d'où des effets cytotoxiques et antinéoplasiques.

10.2 Pharmacodynamie

L'activité antinéoplasique de l'oxaliplatine dans l'indication proposée a été confirmée in vitro et in vivo dans des modèles humains de cancer colorectal. L'oxaliplatine exerce une activité in vitro cytotoxique contre les cellules cancéreuses coliques HT29, CaCo2 et HEC59. En monothérapie, son activité antinéoplasique 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'additionne à celle du 5-FU.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Les concentrations maximales de platine dans le sang, le plasma et l'ultrafiltrat plasmatique ont été atteintes au terme de la perfusion de 2 heures d'oxaliplatine à raison de 85 mg/m². Une faible variabilité interindividuelle des valeurs de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été observée dans le plasma et le sang entier (CV de 19 % et de 16 %, respectivement). La variabilité des C_{max} a été plus élevée dans l'ultrafiltrat (CV de 45 %). Après biotransformation in vivo, les dérivés réactifs de l'oxaliplatine se lient aux protéines plasmatiques, aux protéines cellulaires et à l'ADN. Ces dérivés représentent une fraction du platine libre retrouvé dans l'ultrafiltrat plasmatique.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) obtenue après l'administration i.v. d'une perfusion unique d'oxaliplatine pendant 2 heures, à raison de 85 mg/m² exprimés sous forme de platine ultrafiltrable, s'est établie à 0,814 µg/mL.

Après 3 cycles de traitement, les variabilités interindividuelle et intra-individuelle quant à l'exposition au platine ultrafiltrable (ASC_{0-48 h}) étaient modérées à faibles (23 % et 6 %, respectivement). On n'a établi aucune relation pharmacodynamique entre les taux de platine ultrafiltré et les profils d'innocuité et d'efficacité cliniques de ce médicament.

Tableau 14 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés après l’administration d’une dose unique d’oxaliplatine, à raison de 85 mg/m², toutes les 2 semaines

	C_{max} (µg/mL)	t_½ (h)	t_½ (h)	t_½ (h)	ASC_{0-inf} (µg.h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Moyenne	0.814	0.43	16.8	391	4.68	17.4	440
É.-T.	0.193	0.35	5.74	406	1.4	6.35	199

Distribution

Distribution : Le volume de distribution obtenu après l’administration i.v. d’une perfusion unique d’oxaliplatine pendant 2 heures, à raison de 85 mg/m² exprimés sous forme de platine ultrafiltrable, s’est établi à 440 L.

Au terme d’une perfusion de 2 heures, environ 15 % du platine administré se retrouve dans la circulation générale. La proportion restante, soit 85 %, est rapidement distribuée dans les tissus ou éliminée dans l’urine. Le rapport de distribution relative du platine entre les globules sanguins, le plasma et l’ultrafiltrat plasmatique est approximativement de 3,1:3,7:1,0.

La liaison protéique du platine dans le plasma humain est irréversible et s’élève à plus de 90 %. Les principales protéines de liaison sont l’albumine et les gammaglobulines. Le platine se fixe également de manière irréversible aux érythrocytes et s’y accumule (concentrations ± doublées). Les valeurs de l’ASC ont fait ressortir une accumulation de platine statistiquement significative dans les globules sanguins, la demi-vie terminale ayant été de 589 ± 89,8 heures.

Aucune accumulation de platine n’a été notée dans l’ultrafiltrat plasmatique suivant l’administration d’une dose de 85 mg/m² d’oxaliplatine toutes les 2 semaines.

Métabolisme

L’oxaliplatine subit une biotransformation non enzymatique importante chez les patients traités, et aucune forme inchangée du médicament n’était décelable dans l’ultrafiltrat plasmatique au terme d’une perfusion de 2 heures. D’après les résultats d’études in vitro, les isoenzymes du cytochrome P450 ne jouent aucun rôle dans la biotransformation de ce médicament.

Au total, jusqu’à 17 dérivés du platine ont été identifiés dans des échantillons d’ultrafiltrat plasmatique recueillis chez des patients traités. On a notamment relevé la présence de plusieurs métabolites cytotoxiques (monochloro-, dichloro-, monoquo- et diaquo-DACH-platines), de même qu’un certain nombre d’espèces conjuguées dépourvues d’effets cytotoxiques.

Élimination

Excrétion : Après un traitement par l’oxaliplatine, les concentrations de platine ultrafiltrable affichent une courbe de décroissance triphasique, caractérisée par 2 phases de distribution relativement courtes (t_{1/2α} : 0,43 h et t_{1/2β} : 16,8 h) suivies d’une phase d’élimination terminale

très longue ($t_{1/2\gamma}$: 391 h). Le platine est principalement éliminé par les reins. Dans les 5 jours suivant l'administration d'une perfusion unique d'oxaliplatine pendant 2 heures, à peu près 54 % du platine est excrété dans l'urine et environ 2 % seulement, dans les selles. La vitesse d'élimination plasmatique du platine (9–19 L/h) s'est révélée comparable ou supérieure au taux de filtration glomérulaire (TFG) moyen chez l'être humain (7,5 L/h). Le volume de distribution était élevé, la variabilité interindividuelle allant de 33 à 45 %. En présence d'insuffisance rénale (Cl_{Cr} de 12 à 57 mL/min), on a observé une diminution significative de la clairance du platine ultrafiltrable, qui est passée de $17,6 \pm 2,18$ L/h à $9,95 \pm 1,91$ L/h, ainsi qu'une baisse statistiquement significative du volume de distribution, qui est passé de $330 \pm 40,9$ L à $241 \pm 36,1$ L. Il existe une forte corrélation entre la clairance rénale du platine ultrafiltrable et le TFG (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfant** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. *Voir* [1 INDICATIONS et 7.1.3 Enfants](#).
- **Personnes âgées** : L'âge des patients (entre 26 et 72 ans) n'a pas eu d'effet notable sur la clairance du platine ultrafiltrable.
- **Sexe** : On n'a signalé aucun effet marqué entre les hommes et les femmes quant à la clairance du platine ultrafiltrable.
- **Insuffisance hépatique** : La clairance du médicament n'a pas différé de façon cliniquement significative chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. On n'a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l'administration d'oxaliplatine aux patients qui présentaient des anomalies fonctionnelles hépatiques au départ. Aucun ajustement posologique particulier n'a été effectué chez ces patients au cours des essais cliniques (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : Le platine est principalement éliminé par les reins. L' $ASC_{0-48\text{ h}}$ du platine dans l'ultrafiltrat plasmatique augmente parallèlement à la détérioration de la fonction rénale. Par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale ($Cl_{Cr} > 80$ mL/min), l' $ASC_{0-48\text{ h}}$ du platine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} de 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{Cr} de 30 à < 50 mL/min) et sévère (Cl_{Cr} de < 30 mL/min) augmente d'environ 60, 140 et 190 %, respectivement (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les flacons intacts doivent être conservés entre 15 et 30°C. Ne pas congeler. Pour un stockage à long terme, protéger le produit de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Comme tout autre produit éventuellement toxique, les solutions d'TARO-OXALIPLATIN doivent être préparées et manipulées avec précaution.

La manipulation de cet agent cytotoxique par le personnel médical commande un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection de l'utilisateur et de son environnement. Si le concentré ou la solution pour perfusion d'TARO-OXALIPLATIN entre en contact avec la peau ou avec une muqueuse, laver à fond la région touchée avec de l'eau sans délai.

Il faut prendre en considération la façon de manipuler et d'éliminer convenablement les antinéoplasiques. Plusieurs recommandations à ce sujet ont été publiées; cependant, les auteurs ne s'entendent pas tous sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées. Il n'y a cependant pas consensus quant à la nécessité ou à la pertinence de l'ensemble des méthodes recommandées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

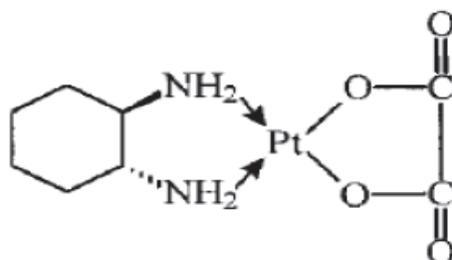
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : oxaliplatine

Nom chimique : (SP-4-2)- [(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-κN, κN'] [éthanedioato(2)- κO¹, κO²]
platine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₄N₂O₄Pt, 397.3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'oxaliplatine est légèrement soluble dans l'eau à 6 mg/mL, très légèrement soluble dans le méthanol et presque insoluble dans l'éthanol et l'acétone.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.3 Études cliniques par indication

Indication 1 : ASSOCIATION DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT PAR L'OXALIPLATINE ET LE 5-FU/LV EN PERFUSION EN PRÉSENCE D'UN CANCER DU CÔLON

Un essai comparatif, international, multicentrique, ouvert, avec randomisation a été mené en vue d'évaluer les profils d'efficacité et d'innocuité d'oxaliplatine administré en association avec le 5-FU/LV en perfusion comparativement à ceux du 5-FU/LV administré en monothérapie, chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III (stades B2 et C respectivement, selon la classification de Duke) ayant subi une résection complète de la tumeur primitive. Cet essai visait principalement à comparer la survie sans maladie (SSM) après 3 ans dans ces 2 groupes de traitement. La survie globale (SG) constituait le paramètre 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.

Au total, 2246 patients ont été randomisés dans les 2 groupes de traitement, soit 1123 par groupe. Pour participer à cet essai, les patients devaient être âgés de 18 à 75 ans, présenter un cancer du côlon (dont le pôle inférieur de la tumeur est sus-péritonéal, soit > 15 cm de la marge anale) de stade II (T3-4, N0, M0; B2 selon la classification de Duke) ou III (tout T, N1-2, M0; C selon la classification de Duke) confirmé par examen histologique, avoir subi (dans les 7 semaines précédant la randomisation) 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 > 60 %), une numération absolue de polynucléaires neutrophiles (NAPN) > 1,5 × 10⁹/L, une numération plaquettaire ≥ 100 × 10⁹/L, une créatininémie ≤ 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 ≥ 1 selon les critères du NCI) constituait un motif d'exclusion à l'essai.

Le tableau suivant décrit les schémas posologiques administrés aux 2 groupes de traitement ayant participé à cet essai.

Tableau 15 – Schémas posologiques administrés lors d'un essai sur le traitement adjuvant du cancer du côlon

Groupe de traitement	Schéma posologique	Intervalle
OXALIPLATINE + 5-FU/LV FOLFOX4 (N = 1123)	<u>Jour1</u> – OXALIPLATINE: 85 mg/m ² (perfusion de 2 h) + LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h) <u>Jour2</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h)	Toutes les 2 semaines (12 cycles)
5-FU/LV (N = 1123)	<u>Jour1</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h) <u>Jour2</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h)	Toutes les 2 semaines (12 cycles)

Le profil initial des patients et la répartition des traitements administrés lors de l'essai sont résumés ci- dessous. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes.

Tableau 16 – Caractéristiques initiales recensées lors d'un essai sur le traitement adjuvant 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
Age médian (années)	61,0	60,0
< 65 ans (%)	64,4	66,2
≥ 65 ans (%)	35,6	33,8
Indice fonctionnel de Karnofsky (%)		
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
Atteinte principale (%)		
Côlon, y compris le cœcum	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
Stade de la tumeur au moment de la randomisation (%)		
II (T = 3,4; N = 0; M = 0)	40,2	39,9
III (T = tous; N = 1,2; M = 0)	59,8	60,1
IV (T = tous; N = tous; M = 1)	0	0
Stade – T (%)		
T1	0,5	0,7
T2	4,5	4,8
T3	76,0	75,9
T4	19,0	18,5
Stade – N (%)		
N0	40,2	39,9
N1	39,4	39,4
N2	20,4	20,7
Stade – M (%)		
M1	0,4	0,8

Tableau 17 – Répartition des traitements administrés lors d'un essai sur le traitement adjuvant du cancer du côlon

	Oxaliplatine + 5-FU/LV N = 1108	5-FU/LV N = 1111
Intensité relative médiane de la dose (%)		
5-FU	84,4	97,7
Oxaliplatine	80,5	s.o.
N ^{bre} médian de cycles de traitement	12	12
N ^{bre} médian de cycles de traitement par l'oxaliplatine	11	s.o.

Les tableaux et figures ci-dessous résument les résultats relatifs à la SSM et à la SG observés dans l'ensemble de la population admise à l'essai et, plus précisément, chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III, lors d'une analyse en intention de traiter.

Tableau 18 – Résumé des résultats de l'analyse sur la SSM et la SG

Paramètre	(FOLFOX4 vs LV5FU2) Patients atteints d'un cancer de stade II	(FOLFOX4 vs LV5FU2) Patients atteints d'un cancer de stade II	(FOLFOX4 vs LV5FU2) Patients atteints d'un cancer de stade II
(suivi médian) Ensemble de la population à l'étude			
SSM à 3 ans* (35,7 mois)	78,2 % vs 72,9 % Risque relatif - 0,77 (0,65-0,91) $p = 0,002^\dagger$	87,0 % vs 84,3 % Risque relatif - 0,80 (0,56-1,15) $p = 0,23^\dagger$	72,2 % vs 65,3 % Risque relatif - 0,76 (0,62-0,92) $p = 0,005^\dagger$
SSM à 5 ans (61,3 mois)	73,5 % vs 67,3 % Risque relatif – 0,78 (0,67-0,91)	84,0 % vs 80,4 % Risque relatif – 0,84 (0,61-1,14)	66,4 % vs 58,5 % Risque relatif – 0,76 (0,64-0,91)
SG à 5 ans** (61, mois)	81,8 % vs 79,4 % Risque relatif – 0,91 (0,75-1,10)	89,8 % vs 90,3 % Risque relatif – 1,10 (0,74-1,65)	76,3 % vs 72,1 % Risque relatif – 0,86 (0,69-1,06)
SSM à 6 ans (73,4 mois)	73,3 % vs 67,4 % Risque relatif – 0,80 (0,68-0,93)	83,7 % vs 79,9 % Risque relatif – 0,84 (0,62-1,14)	66,4 % vs 58,9 % Risque relatif – 0,78 (0,65-0,93)

Paramètre (suivi médian) Ensemble de la population à l'étude	(FOLFOX4 vs LV5FU2) Patients atteints d'un cancer de stade II	(FOLFOX4 vs LV5FU2) Patients atteints d'un cancer de stade II	(FOLFOX4 vs LV5FU2) Patients atteints d'un cancer de stade II
SG à 6 ans*** (81,9 mois)	78,5 % vs 75,8 % Risque relatif – 0,85 (0,71-1,01)	86,8 % vs 86,8 % Risque relatif – 1,00 (0,70-1,43)	72,9 % vs 68,3 % Risque relatif – 0,80 (0,66-0,98)

† valeur de p établie selon le test stratifié de Mantel-Haenzel.

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

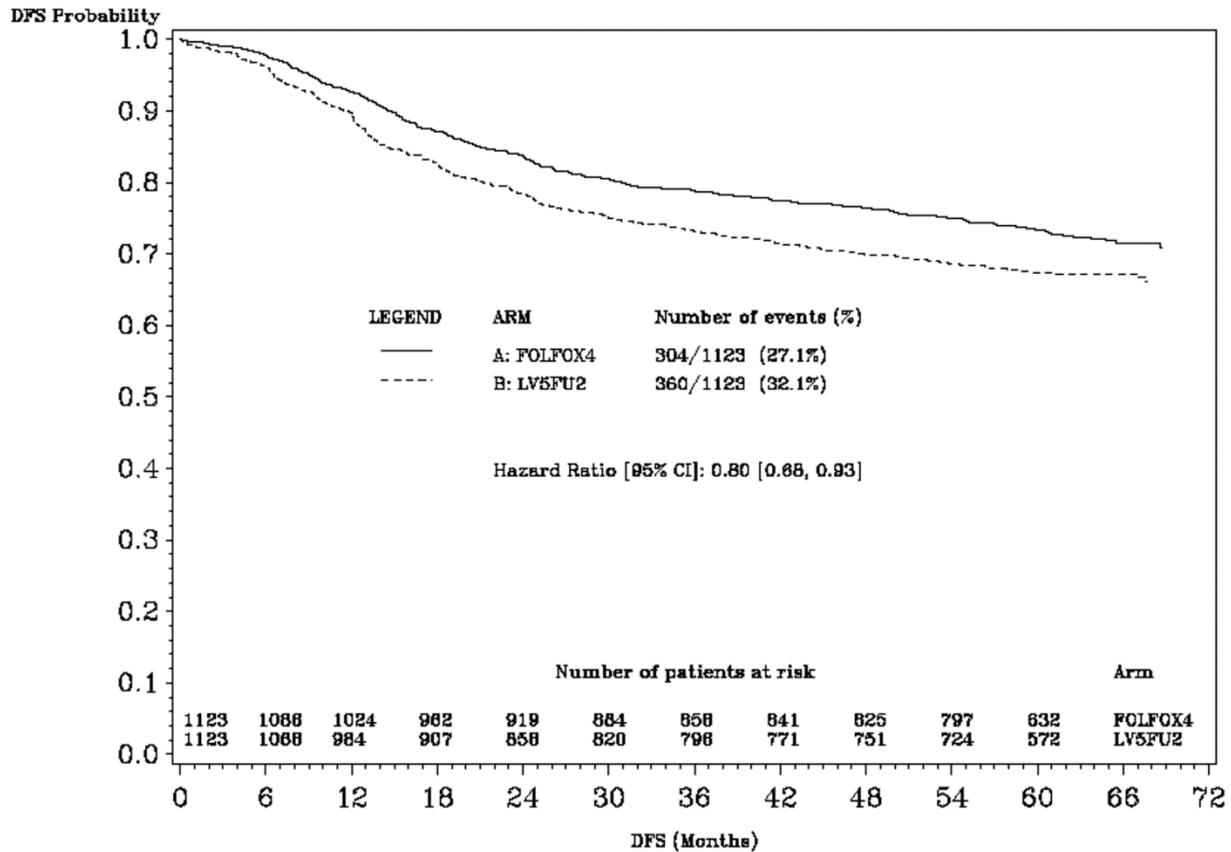
** Le protocole original prévoyait un suivi à 5 ans.

*** Les résultats de la présente analyse, réalisée 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.

Comparativement aux résultats observés dans le groupe traité uniquement par le 5-FU/LV en perfusion, on a noté une amélioration statistiquement significative de la SSM à 3 ans (paramètre d'évaluation principal de l'efficacité prévu au protocole) dans le groupe ayant reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, chez l'ensemble de la population à l'étude et les patients atteints d'un cancer de stade III, mais non chez les porteurs d'un cancer de stade II. Les effets bénéfiques du traitement sur la SSM demeuraient présents lors des évaluations à 5 ans et à 6 ans (suivi médian : 73,4 mois). Lors de cet essai, 723 des sujets traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV avaient moins de 65 ans et 400 d'entre eux, 65 ans et plus. Les effets d'oxaliplatine sur la SSM des patients âgés de 65 ans et plus ne se sont pas révélés concluants.

La figure 1 illustre les courbes de SSM de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV en perfusion et pour ceux ayant reçu le 5-FU/LV seul pour l'ensemble de la population (analyse en intention de traiter).

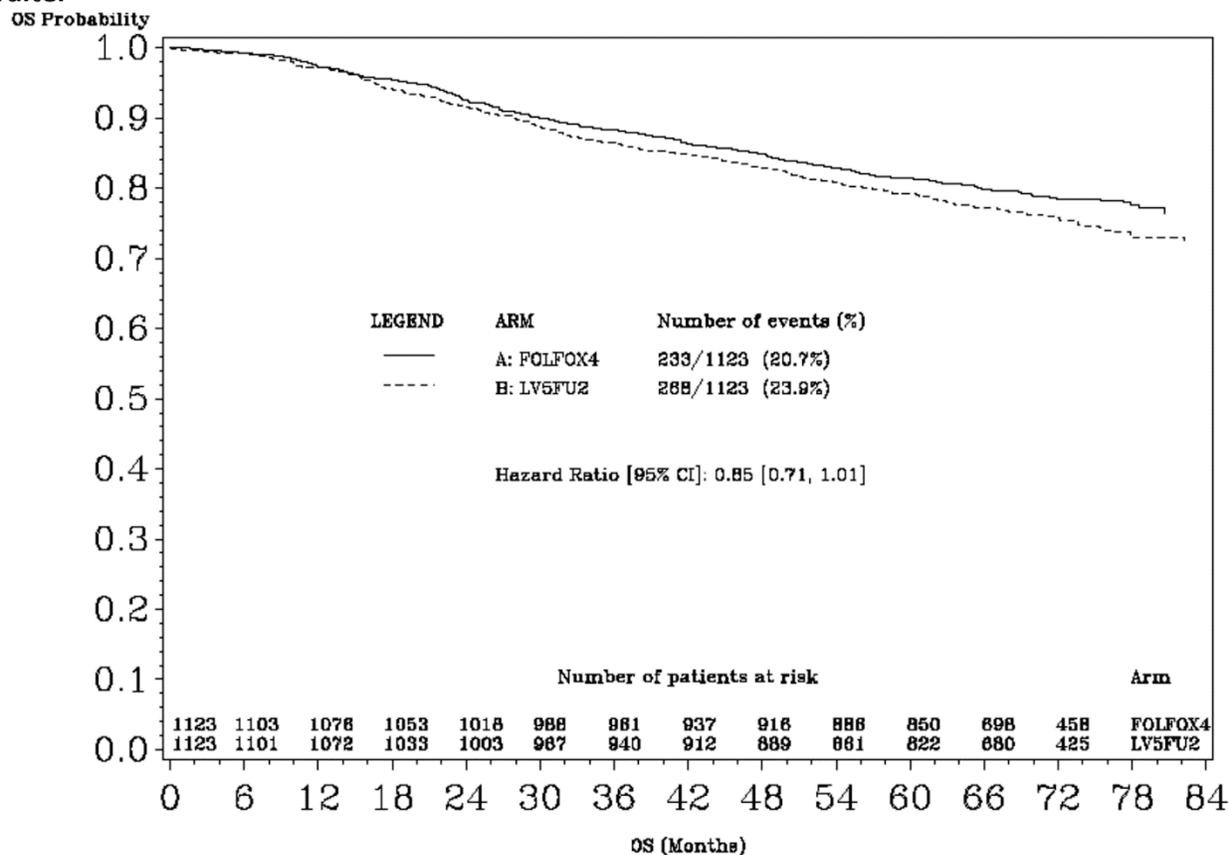
Figure 1 – Courbes de SSM de Kaplan-Meier par groupe de traitement (date de clôture = 1er juin 2006) - population en intention de traiter



Au moment du suivi médian à 81,9 mois, on a observé une amélioration quantitative de la SG (paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité) chez les patients atteints d'un cancer de stade III, mais pas chez l'ensemble de la population à l'étude ni chez les patients atteints d'un cancer de stade II.

La figure 2 illustre les courbes de SG de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV en perfusion et pour ceux ayant reçu le 5-FU/LV seul pour l'ensemble de la population (analyse en intention de traiter).

Figure 2 – Courbes de SG de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu l’association oxaliplatine et 5- FU/LV en perfusion et pour ceux ayant reçu le 5-FU/LV seul – population en intention de traiter



Indication 2 : TRAITEMENT D’ASSOCIATION PAR L’OXALIPLATINE ET LE 5-FU/LV CHEZ DES PATIENTS N’AYANT REÇU AUCUN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Un essai comparatif intergroupe, multicentrique, ouvert, avec randomisation, commandité par le NCI et dirigé par le North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), a été réalisé en Amérique du Nord. Au total, 7 groupes de patients ont été admis à cet essai à différentes étapes de sa réalisation; on a cependant dû mettre fin à 4 groupes pour différentes raisons, soit à cause de modifications apportées aux normes de traitement ou de la survenue d’effets toxiques, ou par souci de simplification. Le traitement administré au groupe témoin a été modifié en cours d’essai et reposait alors sur une association d’irinotécan et de 5-FU/LV.

Les données ci-dessous montrent en comparaison l’efficacité et l’innocuité de 2 traitements expérimentaux, soit l’association oxaliplatine et 5-FU/LV en perfusion et l’association oxaliplatine et irinotécan, et celles d’un traitement témoin approuvé, soit l’association irinotécan et 5-FU/LV, après la randomisation de 795 patients n’ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique.

Après l’admission de tous les participants, on a dû diminuer la dose de l’association irinotécan et

5-FU/LV en raison d'effets toxiques. Pour participer à cet essai, les patients devaient satisfaire aux critères d'inclusion suivants : être âgés d'au moins 18 ans, présenter 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, et avoir un indice fonctionnel de l'ECOG se situant entre 0 et 2. Les patients devaient également présenter une numération granulocytaire $\geq 1,5 \times 10^9/L$, une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$, un taux d'hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL (90 g/L), une créatininémie $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine totale $\leq 1,5$ mg/dL (25 $\mu\text{mol/L}$), un taux d'ASAT ≤ 5 fois la LSN et un taux de phosphatases alcalines ≤ 5 fois la LSN. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant 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 selon les caractéristiques suivantes : indice fonctionnel de l'ECOG (0,1 vs 2), antécédents de chimiothérapie adjuvante (oui vs non), antécédents d'immunothérapie (oui vs non) et âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans).

Bien que le protocole de l'essai ne donnait aucune indication particulière quant à l'administration d'un traitement après la fin de l'essai, entre 65 % et 72 % des patients ont reçu une chimiothérapie additionnelle après l'arrêt des traitements à l'étude dans tous les groupes. Ainsi, 58 % des patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV ont reçu un traitement à base d'irinotécan et, inversement, 23 % de ceux traités par l'association irinotécan et 5-FU/LV ont reçu un traitement comportant l'administration d'oxaliplatine. Soulignons que l'oxaliplatine n'était pas commercialisé pendant l'essai.

Le tableau suivant décrit les schémas posologiques administrés aux 3 groupes de traitement ayant participé à cet essai.

Tableau 19 – Schémas posologiques administrés lors d'un essai mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique

Groupe de traitement	Schéma posologique	Intervalle
OXALIPLATINE + 5-FU/LV; FOLFOX4 (N = 267)	<u>Jour1</u> – Oxaliplatine 85 mg/m ² (perfusion de 2 h) + LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h) <u>Jour2</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h)	Toutes les 2 semaines
Irinotécan + 5-FU/LV; IFL (N = 264)	<u>Jour1</u> – Irinotécan 125 mg/m ² (perfusion de 90 min) + LV : 20 mg/m ² (injection i.v. directe ou perfusion de 15 min), puis 5-FU : 500 mg/m ² (bolus i.v., 1 f.p.s. \times 4 sem)	Toutes les 6 semaines

Groupe de traitement	Schéma posologique	Intervalle
OXALIPLATINE + irinotécan IROX (N = 264)	<u>Jour1</u> – Oxaliplatine 85 mg/m ² (perfusion de 2 h) + irinotécan : 200 mg/m ² (perfusion de 30 min)	Toutes les 3 semaines

f.p.s. : fois par semaine

LV : leucovorine

Le tableau ci-dessous présente les données démographiques des patients ayant participé à l'essai, de même que la répartition des traitements administrés.

Tableau 20 – Données démographiques et répartition des traitements administrés lors d'un essai mené chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable du cancer colorectal métastatique

	OXALIPLATIN + 5-FU/LV N = 267	Irinotécan + 5-FU/LV N = 264	OXALIPLATIN + irinotécan N = 264
Sexe : Hommes (%)	58,8	65,2	61,0
Femmes (%)	41,2	34,8	39,0
Age médian (ans)	61,0	61,0	61,0
< 65 ans (%)	61,0	62,1	62,5
≥ 65 ans (%)	39,0	37,9	37,5
Indice fonctionnel de l'ECOG			
0,1	94,4	95,5	94,7
2	5,6	4,5	5,3
Organes atteints (%)			
Côlon seulement	0,7	0,8	0,4
Foie seulement	39,3	44,3	39,0
Foie + autre	41,2	38,6	40,9
Poumon seulement	6,4	3,8	5,3
Autre (y compris les ganglions lymphatiques)	11,6	11,0	12,9
Non précisé	0,7	1,5	1,5
Radiothérapie préalable (%)	3,0	1,5	3,0
Chirurgie préalable (%)	74,5	79,2	81,8
Traitement adjuvant préalable (%)	15,7	14,8	15,2

La durée d'un cycle de traitement était de 2 semaines chez les patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, de 6 semaines chez ceux traités par l'association irinotécan et 5-FU/LV, et de 3 semaines chez ceux qui recevaient l'association oxaliplatine et irinotécan. Le nombre médian de cycles administrés par patient s'est établi à 10 (23,9 semaines), à 4 (23,6 semaines) et à 7 (21,0 semaines) dans les divers groupes, respectivement.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était l'intervalle sans progression de la maladie; la survie globale et le taux de réponse constituaient les paramètres d'évaluation secondaires.

Selon l'évaluation de l'investigateur, les patients qui avaient reçu l'association oxaliplatine et 5-FU/LV ont bénéficié d'un intervalle sans progression de la maladie et d'un taux de réponse confirmée significativement plus importants, en plus d'une survie globale plus longue que ceux qui ont été traités par l'association irinotécan et 5-FU/LV. Les données relatives à l'efficacité des traitements sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21 – Résumé des données relatives à l'efficacité

	OXALIPLATIN + 5-FU/LV N = 267	Irinotécan + 5-FU/LV N = 264	OXALIPLATIN + irinotécan N = 264
Survie globale (intention de traiter)			
Nombre de décès; N (%)	155 (58,1)	192 (72,7)	175 (66,3)
Survie médiane (mois)	19,4	14,6	17,6
Risque relatif (intervalle de confiance de 95 %)	0,65 (0,53-0,80)*		
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001*	-	-
ISP (intention de traiter, selon l'évaluation de l'investigateur)			
Progresseurs (%)	82,8	81,8	89,4
ISP médian (mois)	8,7	6,9	6,5
Risque relatif (intervalle de confiance de 95 %)	0,74 (0,61-0,89)*		
Valeur de <i>p</i>	0,0014*	-	-
Taux de réponse (selon l'évaluation de l'investigateur)**			
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)
Intervalle de confiance de 95 %	(38,5-52,0)	(26,2-38,9)	(28,1-40,8)
Valeur de <i>p</i>	0,0075*	-	-

ISP : intervalle sans progression

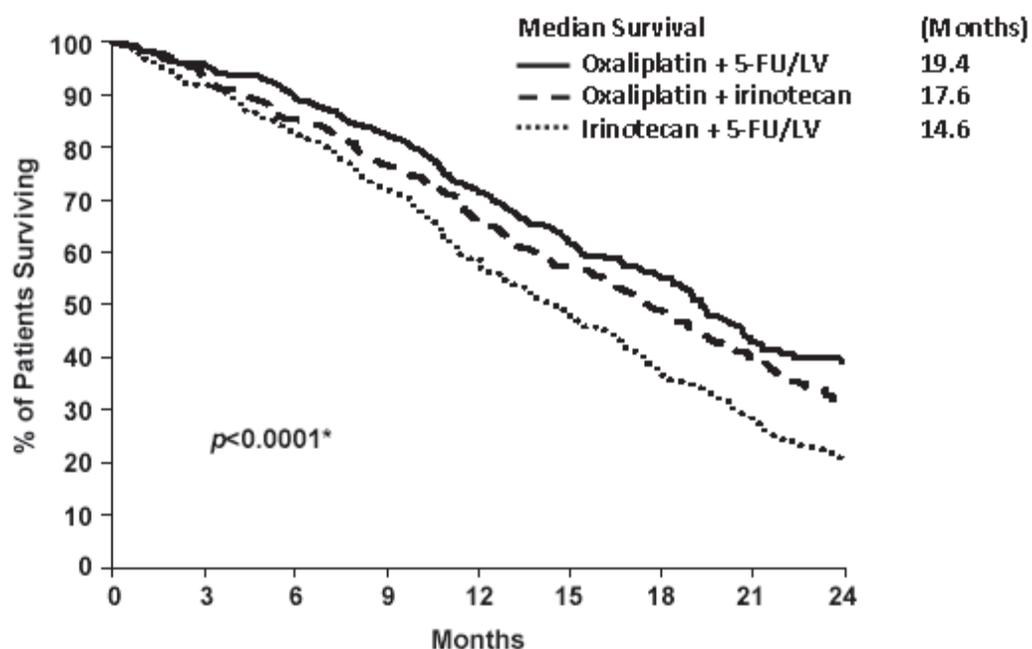
* Comparativement au groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV (protocole IFL).

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

Les résultats de l'analyse du taux de réponse et de l'intervalle sans progression de la maladie s'appuient sur une évaluation de l'investigateur réalisée sans insu.

La Figure 3 illustre les courbes de survie de Kaplan-Meier pour les patients ayant reçu les associations oxaliplatine et 5-FU/LV, oxaliplatine et irinotécan, et irinotécan et 5-FU/LV.

Figure 3 – Survie globale par groupe de traitement évaluée selon la méthode Kaplan-Meier



*Log rank test comparing oxaliplatin plus 5-fu/LV to irinotecan plus 5-FU/LV.

Une analyse de sous-groupes prédéfinis a révélé que l'amélioration de la survie observée chez les patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV comparativement à ceux traités par l'association irinotécan et 5-FU/LV semblait se maintenir dans les divers sous-groupes classés selon l'âge, les antécédents de traitement adjuvant et le nombre d'organes atteints.

Les résultats de l'étude auxiliaire (EFC2962) réalisée chez des patients n'ayant reçu aucun traitement préalable (oxaliplatine et 5-FU/LV vs 5-FU/LV) ont montré une prolongation de la survie sans progression de la maladie et une augmentation du taux de réponse lorsque l'oxaliplatine était ajoutée au schéma thérapeutique, mais la survie globale, selon l'analyse avant correction, n'a pas été prolongée de façon significative. La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 suivants observée pour l'association oxaliplatine et 5-FU/LV a dépassé celle observée pour le 5-FU/LV : vomissements (5 % vs 2 %), diarrhée (12 % vs 5 %) et stomatite (6 % vs 1 %).

Indication 3 : TRAITEMENT D'ASSOCIATION PAR L'OXALIPLATINE ET LE 5-FU/LV CHEZ DES PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT PRÉALABLE DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Un essai comparatif, multicentrique, ouvert, avec randomisation, de supériorité et comportant 3 groupes de traitement a été mené aux États-Unis et au Canada en vue de comparer l'efficacité et l'innocuité des traitements suivants : oxaliplatine en association avec le 5-FU/LV en perfusion, le 5-FU/LV en monothérapie administré à la même dose et suivant le même schéma posologique que pour le traitement d'association et oxaliplatine en monothérapie, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Chez tous les patients, le cancer avait récidivé ou progressé pendant un traitement de première intention associant le 5-FU/LV administré en bolus avec l'irinotécan, ou dans les 6 mois suivants.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie globale; l'intervalle sans progression de la maladie et le taux de réponse constituaient les paramètres d'évaluation secondaires.

Au total, 821 patients ont été admis à l'étude. Pour participer à cet essai, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, présenter un adénocarcinome colorectal non résecable, mesurable et confirmé par examen histologique, et avoir un indice fonctionnel de Karnofsky ≥ 50 %. Les patients devaient également présenter des taux d'ASAT (SGOT), d'ALAT (SGPT) et de phosphatases alcalines ≤ 2 fois la LSN établie, sauf en présence de métastases hépatiques initialement décelées par tomодensitométrie (TDM) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM); dans ce cas, l'atteinte de taux ≤ 5 fois la LSN était acceptable. En outre, les antécédents de radiothérapie ne constituaient pas un critère d'exclusion, pourvu que le traitement ait pris fin au moins 3 semaines avant la randomisation.

Le tableau suivant décrit les schémas posologiques administrés aux 3 groupes de traitement ayant participé à cet essai.

Tableau 22 – Schémas posologiques administrés lors d'un essai mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal réfractaire et récidivant

Groupe de traitement	Schéma posologique	Intervalle
OXALIPLATIN + 5-FU/LV (N = 270)	<u>Jour1</u> – Oxaliplatine : 85 mg/m ² (perfusion de 2 h) + LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h) <u>Jour2</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h)	Toutes les 2 semaines
5-FU/LV (N = 272)	<u>Jour1</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h) <u>Jour2</u> – LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis 5-FU : 400 mg/m ² (bolus), 600 mg/m ² (perfusion de 22 h)	Toutes les 2 semaines
OXALIPLATIN (N = 274)	<u>Jour1</u> – Oxaliplatine : 85 mg/m ² (perfusion de 2 h)	Toutes les 2 semaines

Les patients admis à l'essai pour une évaluation de la réponse tumorale devaient avoir présenté au moins 1 lésion, mesurable dans au moins 1 dimension, de diamètre ≥ 20 mm à la TDM classique ou à l'IRM, ou ≥ 10 mm à la TDM hélicoïdale. Le taux de réponse tumorale et l'intervalle sans progression ont été évalués tous les 3 cycles (6 semaines), selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), jusqu'à l'obtention de signes radiologiques témoignant de la 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 2 évaluations distinctes de la tumeur, réalisées à au moins 4 semaines d'intervalle.

Le tableau ci-dessous présente les données démographiques des patients ayant participé à l'essai.

Tableau 23 – Données démographiques recensées lors d'un essai mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal réfractaire et récidivant

	5-FU/LV (n = 272)	Oxaliplatine (n = 274)	Oxaliplatine + 5-FU/LV (n = 270)
Sexe : Homme (%)	55,9	59,9	56,7
Femmes (%)	44,1	40,1	43,3
Âge médian (ans)	59,0	59,0	59,0
Race (%)			
Blanche	86,4	85,0	87,4
Noire	7,0	8,0	7,0
Asiatique	1,8	1,5	2,2
Autre	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
Chimiothérapie adjuvante préalable (%)			
Si oui (%)	Adjuvante – protocole de		Si oui (%)
	5-FU seul	4,0	7,4
	5-FU + LV	21,3	20,7
	5-FU + LV + autre	1,8	0,0
	5-FU + autre	1,1	2,2
	Autre	0,4	1,1
Radiothérapie préalable (%)			
	24,6	20,8	23,7
Chirurgie préalable pour un cancer du colon/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 établi à 7 chez les patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV, à 3 chez ceux traités par le 5-FU/LV seul, et à 4 chez ceux traités par l'oxaliplatine seul.

L'analyse finale, réalisée au moment où 90 % des effets étaient survenus chez les patients admis à l'essai, n'a fait ressortir aucune différence statistiquement significative quant au paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, soit la survie globale, entre le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV et celui traité par le 5-FU/LV. La survie globale médiane a été de 9,9 mois dans le groupe traité par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV (IC de 95 % : 9,1-10,5) et de 8,8

mois dans le groupe traité par le 5-FU/LV (IC de 95 % : 7,3-9,3, test stratifié de Mantel-Haenzel, p = 0,09, valeur non statistiquement significative). L'étude n'a donc pas permis d'établir une amélioration statistiquement significative sur le plan de la survie globale pour l'association oxaliplatine et 5-FU/LV.

L'analyse des paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité a indiqué que les patients traités par l'association oxaliplatine et 5-FU/LV ont bénéficié d'un taux de réponse plus élevé et d'un intervalle sans progression de la maladie plus long que les patients traités par le 5-FU/LV ou l'oxaliplatine en monothérapie. Les données relatives à l'efficacité des traitements sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 24 – Survie globale - Résumé – Patients admis à l'essai en intention de traiter

	5-FU/LV (N = 272)	Oxaliplatine (N = 274)	Oxaliplatine + 5- FU/LV (N = 270)
Nombre de décès	252 (92,6)	251 (91,6)	246 (91,1)
Survie médiane (mois)	8,8	8,1	9,9
(Limites de l'intervalle de confiance de 95 %)	(7,3, 9,3)	(7,2, 8,7)	(9,1, 10,5)

Tableau 25 – Taux de réponse (analyse selon l'intention de traiter)

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

* Toutes les réponses partielles étaient confirmées par un examen radiologique indépendant.

^a. Établie selon la méthode exacte de Fisher.

RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SM : stabilisation de la maladie; IC : intervalle de confiance

Tableau 26 – Intervalle sans progression* - Résumé

Groupe de traitement	5-FU/LV (N = 272)	Oxaliplatine (N = 274)	Oxaliplatine + 5- FU/LV (N = 270)
Progresseurs; n (%)	173 (63,6)	195 (71,2)	164 (60,7)
ISP médian (mois)	2,6	2,1	5,3
IC de 95 %	1,8-2,9	1,6-2,7	4,7-6,1
Valeur de p ^b	0,001 (Oxaliplatine + 5-FU/LV vs 5-FU/LV)		

* Confirmé par un examen radiologique indépendant

b. Établie selon le test stratifié de Mantel-Haenzel
 ISP : intervalle sans progression; IC : intervalle de confiance

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études portant sur l'administration de doses uniques

Rongeurs

Après l'injection d'une dose unique d'oxaliplatine par voie i.v., la dose létale à 10 % (DL₁₀) a été de 14,4 à 20 mg/kg (de 43,2 à 60 mg/m²) chez la souris et de 14 mg/kg (84 mg/m²) chez le rat. La DL₁₀ de la solution faisant l'objet d'une demande d'homologation est estimée à 17 mg/kg (51 mg/m²). Le tableau 27 ci-dessous présente un résumé des DL₁₀ établies pour les diverses préparations d'oxaliplatine.

Tableau 27 – Valeurs de DL₁₀ établies lors des études ayant porté sur différentes préparations d'oxaliplatine

Étude	Préparation d'oxaliplatine	Excipient	Voie	DL ₁₀ mg/kg	DL ₁₀ mg/m ²
Souris					
TXA0551	Poudre lyophilisée renfermant du lactose	Solution de glucose à 5 %	i.v.	16,5	49,5
	Solution aqueuse ^a	Solution de glucose à 5 %	i.v.	17,0	51,0
TXA0427	Poudre lyophilisée renfermant du lactose	Solution de glucose à 5 %	i.v.	14,4	43,2
	Poudre lyophilisée renfermant du mannitol	Solution de glucose à 5 %	i.v.	14,8	44,4
	Solution aqueuse (médicament en vrac)	Solution de glucose à 5 %	i.v.	16,7	50,1
TXA0428	Solution aqueuse	Eau stérile	i.v.	20,0	60,0
	Solution aqueuse	Eau stérile	i.p.	17,5	52,5
Rat					
TXA0428	Solution aqueuse	Eau stérile	i.p.	14,0	84,0
TXA0429	Solution aqueuse	Eau stérile	i.v.	18,9 b	113,4 b

^a Préparation faisant l'objet d'une demande d'homologation

^b DL₀₅ estimée (plutôt que DL₁₀)

La néphrotoxicité de l'oxaliplatine a été étudiée chez le rat après l'injection de doses uniques de 0, de 5,73 ou de 11,2 mg/kg (0, 34,4 ou 67,2 mg/m²) par voie i.p. L'administration de l'oxaliplatine n'a pas entraîné d'augmentation de l'azotémie ni du poids relatif des reins.

Chiens

La toxicité de l'oxaliplatine a été évaluée chez des chiens ayant reçu des doses uniques de 2,5, de 7,5 ou de 15 mg/kg (50, 150 ou 300 mg/m²) par voie i.v. L'administration d'oxaliplatine a causé des vomissements et de la diarrhée, de même qu'une diminution de la prise alimentaire, du gain de poids, et des numérations leucocytaire et érythrocytaire. La survenue d'effets cardiaques a été évaluée aux doses de 4, de 10 ou de 15 mg/kg (80, 200 ou 300 mg/m²). L'oxaliplatine a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque, des arythmies et des anomalies à l'ECG, notamment une tachycardie, une bradycardie, des extrasystoles, une altération 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/m²).

Chez des chiens anesthésiés, on a étudié l'effet de l'oxaliplatine administré à raison d'une dose unique de 2,6, de 13,6 ou de 15 mg/kg (52, 272 ou 300 mg/m²) sur les fonctions cardiaque et respiratoire. Les chiens traités par les doses faible et intermédiaire ont également reçu une seconde dose de 6,4 mg/kg (128 mg/m²) d'oxaliplatine. L'emploi de la dose élevée a provoqué une diminution du pH sanguin (acidose). Un des chiens a présenté une hypertension artérielle pulmonaire, une hypertension généralisée et un arrêt respiratoire.

Toxicité consécutive à l'administration de doses uniques – Résumé

- DL10 : 51 mg/m² chez la souris
- DL10 : 84 mg/m² (i.p.); DL05 : 113 mg/m² (i.v.) chez le rat
- Les doses de 70 mg/m² et de 150 mg/m² ont été létales chez le singe.
- Les doses ≥ 150 mg/m² ont été létales chez le chien.
- Toxicité cardiaque : variations de l'ECG, allongement de l'intervalle QT, arythmies (chien, singe), extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire, élévation de la tension artérielle liée à la dose (chien), fibrillation ventriculaire et mort (chien)
- Hypertension pulmonaire et artérielle générale et arrêt respiratoire (chien)
- Dyspnée
- Acidose (chien)
- Cachexie (singe)
- Hépatotoxicité : diminution relative du poids du foie (rat), augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT (rat, chien, singe)
- Neurotoxicité : coordination, activité motrice
- Appareil digestif : vomissements (chien) et diarrhée
- Système lymphohématopoïétique : baisse des numérations leucocytaire et érythrocytaire

Études portant sur l'administration de doses répétées

Des études de toxicité avec doses répétées administrées selon divers schémas posologiques, cycles de traitement et doses ont été menées chez le rat et le chien. Un résumé de ces études et des principaux résultats obtenus est présenté dans le tableau 28 ci-dessous.

Tableau 28 – Études portant sur l’administration de doses répétées

Espèce animale/souche	Nombre/groupe posologique	Voie et durée d’administration	Dose ou traitement administré (mg/kg/jour)	Résultats
Rat/SD	25 M 25 F	Voie i.v.; débit : 2 mL/min; cycle : traitement de 5 jours suivi de 16 jours de repos; 3 cycles; total : 63 jours	0; 0,5; 1,0 et 2,0	Les organes atteints comprenaient la moelle osseuse (diminution de la cellularité et baisse des numérations leucocytaire et érythrocytaire) et les reins (augmentation de l’azotémie et de la créatininémie, nécrose et dégénérescence des tubes proximaux). La plupart de ces effets sont survenus à la dose de 2,0 mg/kg (12 mg/m ²).
Chien/Beagle	1 M 1 F	Voie i.v.; en perfusion lente; débit : 2 mL/min; 5 doses quotidiennes	0,75; 1,5; 2,25 et 3,0	Les observations importantes liées au traitement ont été des vomissements, une perte pondérale et une baisse de la numération leucocytaire. Des animaux qui recevaient la dose élevée sont morts. Les ECG obtenus chez les chiens ayant reçu l’oxaliplatine n’ont révélé que des modifications mineures (extrasystoles et réduction de la fréquence cardiaque), sauf chez ceux qui avaient reçu la dose élevée, laquelle a été associée à de la mortalité après l’administration de la 4 ^e dose; les ECG ont montré une réduction de la fréquence cardiaque et une augmentation des extrasystoles. Aucun signe d’insuffisance rénale n’a été relevé.

Espèce animale/souche	Nombre/groupe posologique	Voie et durée d'administration	Dose ou traitement administré (mg/kg/jour)	Résultats
Chien/Beagle	1-2 M 1-2 F	Voie i.v.; débit : 2 mL/min; cycle : dose unique ou traitement par 5 doses quotidiennes successives par semaine suivi de 3 semaines de repos; 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 liées au traitement ont été des vomissements et de la diarrhée, une baisse des numérations leucocytaire et érythrocytaire (avec rétablissement entre les cycles) et une diminution du poids des testicules. Les ECG 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 ²). Aucun signe d'insuffisance rénale n'a été relevé.
Chien/Beagle	3 M 3 F	Voie i.v.; débit : 2 mL/min; cycle : traitement de 5 jours tous les 28 jours; 3 cycles; total : 84 jours	0; 0,75; 1,25 et 1,75	Les observations importantes liées au traitement ont été une perte pondérale et une baisse de la numération leucocytaire (avec rétablissement partiel ou complet), une hypoplasie et une atrophie des testicules, une dégénérescence légère ou modérée des tubes proximaux et une pancréatite.
Chien/Beagle	3 M 3 F	Voie i.v.; par perfusion de 2 h; débit : 1 mL/min; cycle : traitement de 1 journée tous les 21 jours; 3 cycles; total : 63 jours	0; 2,5; 5,0 et 7,5	Les observations importantes liées au traitement ont été des vomissements, une dépression médullaire (avec rétablissement), une hypoplasie des testicules, des effets rénaux, de même que la mort à la dose de 150 mg/m ² . Les ECG semblaient normaux. Les chiens qui sont morts présentaient un durcissement du cœur.

Toxicité consécutive à l'administration de doses répétées – Résumé

- Anorexie
- Appareil digestif : pancréatite, vomissements et diarrhée
- Hématotoxicité : dépression médullaire
- Système cardiovasculaire : augmentation du poids du cœur, tachycardie, bradycardie,

- extrasystoles, fibrillation ventriculaire et mort
- Reins : nécrose et régénération des tubes contournés proximaux, inflammation interstitielle, élévation de l'urée sanguine, présence de créatinine, de protéines et de sang dans l'urine
 - Foie : élévation des taux d'ASAT et d'ALAT, lésions inflammatoires, sclérose périportale, stase, infiltration périportale, présence de bilirubine dans l'urine
 - Tolérance locale : irritation oculaire de classe 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 exercé des effets mutagènes et clastogènes sur des cellules mammaliennes (tests in vitro et in vivo); aucune mutagénicité n'a toutefois été mise en évidence lors de l'épreuve pratiquée sur des bactéries (test d'Ames).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'oxaliplatine n'a pas altéré la fertilité chez le rat. Les résultats des études chez le rat traité par l'oxaliplatine ont indiqué une augmentation liée à la dose des morts embryonnaires, une baisse du poids du fœtus et un retard de l'ossification. La fœtotoxicité était liée à la dose et a atteint une proportion de 100 % à la dose de 12 mg/m². Il existe donc un risque d'avortement spontané et de malformations congénitales. L'oxaliplatine est fort probablement toxique pour le fœtus humain et son emploi est donc contre-indiqué durant la grossesse.

Chez le chien mâle ayant reçu de l'oxaliplatine à raison de 15 mg/m²/jour pendant 5 jours tous les 28 jours et pendant 3 cycles, on a observé 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 1/6 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.

Carcinogénèse

Aucune étude n'a été menée pour déterminer le pouvoir carcinogène d'oxaliplatine. Toutefois, comme les effets génotoxiques de l'oxaliplatine ont été démontrés, il faut le considérer comme un agent carcinogène chez l'être humain.

Tolérance locale

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

Autres études de toxicité

Toxicité cardiaque

On a constaté l'apparition d'un dicrotisme (1 µg/mL) et une diminution des battements cardiaques (10 µg/mL) lors de l'administration d'oxaliplatine dans des cultures de myocytes

cardiaques de rats nouveau-nés.

Chez des chiens ayant reçu une dose $\geq 150 \text{ mg/m}^2$ d'oxaliplatine en perfusion i.v. pendant 2 heures, le traitement a provoqué des vomissements, une fibrillation ventriculaire, des extrasystoles ventriculaires, une élévation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, de même que la mort. Les résultats d'études ayant comporté la prise préalable d'ondansétron, un antiémétique, montrent que le fait de réduire la survenue des vomissements n'a pas permis de prévenir l'apparition d'une fibrillation ventriculaire ni la mort (150 mg/m^2). La toxicité cardiaque de l'oxaliplatine a entraîné la mort de 2 des 3 chiens au bout de 4,5 et 9 heures suivant la perfusion de 2 heures. La dose de 150 mg/m^2 a provoqué un retard de la repolarisation ventriculaire (allongement de l'intervalle QT) et des variations des paramètres de l'innocuité cardiovasculaire, tels des modifications de l'intervalle RR et de l'intervalle PR, l'élargissement du complexe QRS et des troubles de la fréquence cardiaque : extrasystoles ventriculaires et fibrillation ventriculaire. Il semble donc que le seuil de toxicité cardiaque de l'oxaliplatine ait été inférieur à 150 mg/m^2 chez le chien.

Les variations de l'ECG survenues chez les animaux qui sont morts après avoir reçu la dose de 10 mg/kg (200 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 très étroitement à la mort. Les anomalies de la repolarisation et de la conductance n'ont pas été évaluées lors des épreuves in vitro de toxicité cardiaque (sur l'hERG et des fibres de Purkinje). À ce jour, le mécanisme à l'origine de la toxicité cardiaque liée à la dose d'oxaliplatine n'a pas été élucidé.

Chez les macaques cynomolgus ayant reçu de l'oxaliplatine à raison de 6,4, de 13,6 ou de 18,2 mg/kg (70 , 150 ou 200 mg/m^2) en perfusion i.v. de 2 heures, les anomalies de l'ECG ont été les suivantes : diminution de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle QT (non corrigé pour tenir compte de la fréquence cardiaque) 7 heures après l'administration de la dose chez 1 mâle et le jour 8 chez 1 femelle du groupe ayant reçu la dose de 200 mg/m^2 ; diminution de la fréquence cardiaque, allongement de l'intervalle QT (non corrigé pour tenir compte de la fréquence cardiaque) le jour 7 (mâle) et le jour 8 (femelle) dans le groupe ayant reçu la dose de 150 mg/m^2 . Les animaux du groupe ayant reçu 70 mg/m^2 n'ont pas subi d'ECG après l'administration de la dose. Cette dose s'approche de celle de 85 mg/m^2 homologuée chez l'être humain. Deux des 6 animaux (doses de 70 et 150 mg/m^2) sont morts et 3 autres ont été sacrifiés en raison de la morbidité. La mort a été imputée à une diarrhée sévère et à la cachexie.

Toxicité cardiaque – Résumé

Les résultats des études précliniques ont démontré la toxicité cardiaque de l'oxaliplatine. Chez le chien, une dose unique $\geq 150 \text{ mg/m}^2$ d'oxaliplatine a provoqué des réactions cardiovasculaires graves comme une élévation de la tension artérielle, l'arythmie, des extrasystoles ventriculaires, suivies d'une fibrillation ventriculaire mortelle. La toxicité cardiaque de l'oxaliplatine a été la cause la plus fréquente des événements mortels observés chez le chien. Compte tenu des similitudes chez le chien et l'être humain quant à la biotransformation et à l'exposition médicamenteuses, on doit s'inquiéter de l'innocuité de l'oxaliplatine lorsqu'il est administrée à des doses $\geq 130 \text{ mg/m}^2$. On doit envisager la possibilité qu'une surdose d'oxaliplatine puisse

causer un dysfonctionnement cardiaque susceptible d'entraîner la mort du patient. La dose d'oxaliplatine homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Néphrotoxicité

On n'a observé qu'une légère augmentation de l'excrétion des enzymes urinaires chez des rats à qui on avait administré des doses uniques d'oxaliplatine (6,6 mg/kg; 39,6 mg/m²) par voie i.p. Par ailleurs, les rats qui avaient reçu des doses de 0, de 1,5, de 3 et de 6 mg/kg/jour (0, 9, 18 et 36 mg/m²) d'oxaliplatine par voie i.v., pendant 5 jours consécutifs, ont présenté une diminution du poids des reins et une nécrose des cellules du tube proximal.

Myélotoxicité

On a comparé la myélotoxicité de l'oxaliplatine à celle du cisplatine et du carboplatine lors d'un test effectué in vitro sur des cellules souches myéloïdes humaines. Les résultats obtenus permettent de classer les 3 substances comme suit, selon leur myélotoxicité : cisplatine > oxaliplatine > carboplatine.

Études portant sur l'administration de l'oxaliplatine en association

Lors d'études de toxicité aiguë (léthalité) portant sur l'emploi d'oxaliplatine en association avec d'autres antinéoplasiques ou antiémétiques, des souris ont reçu de l'oxaliplatine par voie i.v. à la DL10 approximative de 20 mg/kg (60 mg/m²), puis un antiémétique (métoclopramide, ondansétron ou granisétron) ou un autre antinéoplasique (cyclophosphamide, 5-FU, méthotrexate, adriamycine ou cisplatine). De façon générale, les associations médicamenteuses ont entraîné une légère hausse de la mortalité comparativement à l'oxaliplatine administré seul, sauf dans le cas où l'oxaliplatine a été utilisé avec le cyclophosphamide ou le 5-FU, association qui semblait présenter une toxicité comparable ou inférieure à celle de l'oxaliplatine en monothérapie. En outre, l'association de l'oxaliplatine et du cisplatine a contribué à accroître le taux de mortalité de façon significative.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. OXALIPLATIN[®], (Oxaliplatine injectable, 5 mg/mL) numéro de contrôle de la présentation 270750, monographie de produit, 10 mai 2023

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTARO-OXALIPLATIN

Oxaliplatine injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **TARO-OXALIPLATIN** et chaque fois que vous recevez une perfusion. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TARO-OXALIPLATIN** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- TARO-OXALIPLATIN doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.
- TARO-OXALIPLATIN peut causer des effets secondaires graves et potentiellement mortels, y compris les suivants :
 - **Réactions allergiques sévères**, qui peuvent apparaître dans les minutes qui suivent l'administration d'TARO-OXALIPLATIN.
 - **Problèmes de foie sévères**, ce qui peut inclure des problèmes de fonctionnement, des lésions ou la mort des cellules du foie.
 - **Dépression médullaire** : nombre insuffisant de cellules dans le sang. Il peut s'agir des globules rouges (anémie), des globules blancs (neutropénie) ou des plaquettes (thrombocytopenie). La dépression médullaire peut être sévère et peut faire augmenter le risque d'infection ou d'hémorragie. Elle peut empirer à mesure que le nombre de doses reçues augmente.
 - **Infections graves et mortelles**, après l'administration de certains vaccins.
 - **Neuropathie** : lésions des nerfs qui peuvent altérer le fonctionnement de vos nerfs.
 - **Maladie pulmonaire interstitielle** : affection qui cause des problèmes respiratoires potentiellement mortels.
 - **Arythmie** : affection qui cause des battements cardiaques irréguliers.
 - **Ulcères intestinaux** : présence de plaies ouvertes sur la paroi intérieure de l'estomac.
 - **Saignements ou perforations** (trous dans la paroi de l'intestin) ou réduction du débit sanguin dans les intestins.
 - **Rhabdomyolyse** : affection qui cause une dégradation des muscles et des troubles musculaires indésirables.

Pourquoi utilise-t-on TARO-OXALIPLATIN?

TARO-OXALIPLATIN est un médicament utilisé en association avec deux autres médicaments (le 5-fluorouracile [5-FU] et la leucovorine) pour le traitement :

- du cancer du côlon à la suite d'une intervention chirurgicale visant à enlever la tumeur;
- d'un type de cancer appelé « cancer colorectal métastatique ».

Comment TARO-OXALIPLATIN agit-il?

Chaque cellule de votre organisme renferme du matériel génétique. Ce matériel génétique fournit de l'« information » essentielle pour vos organes et pour le développement et le fonctionnement de vos tissus.

TARO-OXALIPLATIN se fixe au matériel génétique des cellules cancéreuses et les empêche de se reproduire, ce qui provoque leur destruction.

Quels sont les ingrédients d'TARO-OXALIPLATIN?

Ingrédient médicinal : Oxaliplatine

Ingrédients non médicinaux : Eau pour préparations injectables

TARO-OXALIPLATIN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution aqueuse, 5 mg / mL, est offert en flacons renfermant 50 mg/10 mL, 100 mg/20 mL et 200 mg/40 mL.

N'utilisez pas TARO-OXALIPLATIN dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'oxaliplatine, à d'autres produits renfermant un platine ou à l'un des composants du produit ou de son contenant (voir « [Quels sont les ingrédients d'TARO-OXALIPLATIN](#) »);
- si vous ressentez un engourdissement, de la faiblesse, des picotements ou des fourmillements dans les pieds, les mains, les jambes et/ou les bras;
- si vous souffrez d'une maladie sévère des reins;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
 - Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pour éviter de devenir enceinte. Si vous pensez être devenue enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre professionnel de la santé;
- les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent TARO-OXALIPLATIN et jusqu'à 6 mois après avoir terminé leur traitement;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir TARO-OXALIPLATIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous n'avez pas pris la prémédication comme on vous l'avait indiqué;

- si vous souffrez d'une maladie rénale ou si vous prenez des médicaments qui peuvent endommager les reins. Votre professionnel de la santé vous évaluera régulièrement;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- si vous avez récemment reçu ou allez recevoir un vaccin.

Autres mises en garde

Grossesse – Renseignements pour les femmes et les hommes

Femmes

- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, utilisez une méthode contraceptive efficace.
 - Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'oxaliplatine et au moins 9 mois après avoir reçu la dernière dose.
 N'allaites pas durant le traitement par TARO-OXALIPLATIN ni pendant les 3 mois suivant la dernière dose.

Hommes

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par TARO-OXALIPLATIN.
- Si vous avez une partenaire apte à avoir des enfants, utilisez une méthode contraceptive efficace.
 - Employez une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'oxaliplatine et au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose.
- Avant de commencer votre traitement, discutez avec votre professionnel de la santé de la possibilité de conserver votre sperme. TARO-OXALIPLATIN pourrait altérer votre capacité d'avoir des enfants et cet effet pourrait être permanent.

Bilan de santé et tests :

Votre professionnel de la santé procédera régulièrement à des analyses de votre sang pendant que vous recevrez ce médicament. Il vous avertira si le nombre de vos plaquettes, de vos globules blancs ou de vos globules rouges est faible.

Lésions des nerfs (neuropathie) :

- Des lésions des nerfs (neuropathie) peuvent survenir lors d'un traitement par TARO-OXALIPLATIN (voir « [Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-OXALIPLATIN](#) »).
- L'exposition au froid est l'un des principaux déclencheurs de la neuropathie et peut causer des sensations désagréables. Pour prévenir ces sensations :
 - Évitez de consommer des liquides froids et de mettre des glaçons dans vos boissons.
 - Évitez de vous exposer à de basses températures et de toucher des objets froids.
 - Couvrez-vous la peau si vous devez sortir par temps froid. N'appliquez pas de glace ni de contenant réfrigérant (*ice pack*) sur votre peau.
 - Évitez de prendre de grandes respirations lorsque vous vous exposez 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.
- La dysesthésie pharyngolaryngée est un symptôme de neuropathie moins fréquent. Les personnes qui en souffrent ressentent un serrement ou un malaise dans la gorge, ce qui leur donne l'impression d'avoir de la difficulté à respirer ou à avaler.
- Les personnes qui souffrent de neuropathie présentent parfois des symptômes plus incommodes, qui peuvent nuire à leurs activités quotidiennes, par exemple :
 - écrire;
 - boutonner leurs vêtements;
 - avaler;
 - marcher;
 - ramasser des objets.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie

TARO-OXALIPLATIN peut causer des étourdissements, d'autres troubles pouvant affecter l'équilibre ainsi que des troubles de la vision (y compris une perte de la vision à court terme réversible). Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TARO-OXALIPLATIN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TARO-OXALIPLATIN :

- TARO-OXALIPLATIN peut interagir avec les anticoagulants (médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins).

Comment TARO-OXALIPLATIN s'administre-t-il?

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé établira la quantité d'TARO-OXALIPLATIN qui vous convient et la fréquence à laquelle ce médicament doit vous être administré.

TARO-OXALIPLATIN est un médicament injectable administré par perfusion intraveineuse (injection lente dans une veine), toutes les 2 semaines. Il vous sera administré en association avec deux autres médicaments : la leucovorine et le 5-fluorouracile (5-FU).

Avant chaque administration d'TARO-OXALIPLATIN, vous devrez peut-être prendre un autre médicament. C'est ce qu'on appelle une prémédication. Elle a pour but de diminuer les nausées qui pourraient être associées au traitement. Votre professionnel de la santé vous dira exactement quelle prémédication vous devez recevoir et pendant combien de temps.

Si vous oubliez de prendre une dose de cette prémédication, vous devez en aviser votre professionnel de la santé avant qu'on vous administre TARO-OXALIPLATIN. Assurez-vous de

respecter tous vos rendez-vous.

Surdose

Oxaliplatine vous sera administré dans un hôpital sous la supervision d'un professionnel de la santé. Il est peu probable que vous en receviez trop ou pas assez, mais en cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé. L'administration d'une trop grande quantité d'TARO-OXALIPLATIN pourrait avoir des effets sur le nombre de cellules dans votre sang ainsi que sur votre cœur, vos reins, votre foie, vos poumons ou vos nerfs.

Si vous ressentez une fatigue extrême, si vous perdez vos cheveux ou si vous avez de la diarrhée, des problèmes de cœur, de la difficulté à respirer ou des troubles de la vision, informez-en votre professionnel de la santé.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'TARO-OXALIPLATIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Ce médicament doit être administré à intervalles fixes. Pour savoir ce qu'il faut faire si vous manquez une perfusion, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-OXALIPLATIN?

Lorsque vous recevez TARO-OXALIPLATIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Nausées
- Diarrhée
- Vomissements
- Fatigue
- Plaies dans la bouche (stomatite)
- Modification du goût
- Douleur au point d'injection
- Douleur articulaire
- Saignement de nez
- Hoquet
- Hypertension (haute pression)
- Constipation
- Maux de ventre
- Perte d'appétit
- Perte de cheveux
- Brève perte de vision réversible

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Vomissements ou diarrhée persistants		√	
Toux persistante		√	
Fièvre ou signes d'infection : forte fièvre, rougeur ou enflure au point d'injection, toux entraînant l'expulsion de mucus ou mal de gorge		√	
Réaction allergique sévère (anaphylaxie / réaction anaphylactique) : réactions allergiques, comme de la difficulté à respirer ou à parler, un serrement dans la poitrine ou une respiration sifflante, un serrement dans la gorge, une éruption cutanée, de l'urticaire ou une enflure des lèvres ou de la langue		√	
Neuropathie , dont les symptômes comprennent : picotements ou engourdissement des extrémités, faiblesse musculaire, serrement ou malaise dans la gorge, ou autres sensations anormales, qui peuvent nuire à vos activités quotidiennes		√	
Troubles du système nerveux , dont les symptômes comprennent : maux de tête, altération de l'état mental, convulsions ou troubles de la vision pouvant aller d'une vue brouillée à la perte de la vue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Insuffisance rénale , dont les symptômes comprennent : difficulté à respirer, faiblesse, fatigue, diminution de la production d'urines, petites marques mauve-rouge sur la peau ou d'autres parties du corps. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement et une dialyse pourrait être nécessaire.		√	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'à la normale) : battements cardiaques irréguliers, étourdissements, fatigue et faiblesse ou évanouissement, rétention liquidienne		√	
Problèmes musculaires : douleur musculaire et enflure, accompagnées de faiblesse, de fièvre et d'urines foncées		√	
Problèmes gastro-intestinaux : maux de ventre, nausées, vomissements, selles noires ou colorées de rouge		√	
Coagulation intravasculaire disséminée (qui peut mettre la vie en danger), dont les symptômes comprennent : sang dans les urines ou les selles, petites ecchymoses rouges ou brunes qui surviennent facilement, douleur et œdème au bas de la jambe ou douleur à la poitrine et essoufflement		√	
Névrite (inflammation des nerfs)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hyperplasie nodulaire focale (tumeur non cancéreuse du foie), dont les symptômes comprennent : douleur ou inconfort abdominaux récents ou chroniques, masse palpable, perte de poids, faiblesse et fièvre		√	
Dépression médullaire ayant entre autres les effets suivants : Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : signes d'infection, comme un mal de gorge et une forte fièvre Thrombopénie (nombre insuffisant de plaquettes) : apparition de bleus et saignements inhabituels		√	
Maladie pulmonaire interstitielle , dont les symptômes comprennent : respiration rapide et essoufflement		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Thrombose veineuse profonde (qui peut mettre la vie en danger), dont les symptômes comprennent : enflure ou douleur à une jambe, crampes ou douleurs qui commencent souvent dans le mollet, coloration anormale de la peau ou sensation de chaleur dans la jambe affectée		√	
Problèmes de foie sévères , ce qui peut inclure : problèmes de fonctionnement, lésions ou mort des cellules du foie; augmentation des enzymes hépatiques et de la phosphatase alcaline (une enzyme présente dans de nombreuses parties du corps)		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Les flacons non ouverts doivent être conservés entre 15° et 30°C dans leur emballage d'origine. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TARO-OXALIPLATINE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.taro.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-268-1975.

Le présent feuillet a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 23 mai 2024.