

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ELOXATIN®

Oxaliplatine pour injection
Poudre lyophilisée pour injection
Flacon de 50 mg
Flacon de 100 mg

Oxaliplatine pour injection
Solution pour injection
5 mg/mL

Norme-fabricant

Code de l'ATC : L01X A03

Antinéoplasique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
13 mars 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 180601

version s-a 10.0 datée du 13 mars 2015

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	34
SURDOSAGE.....	41
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	42
STABILITÉ ET CONSERVATION	45
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	45
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ESSAIS CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	61
TOXICOLOGIE	64
RÉFÉRENCES	70
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	72

Pr**ELOXATIN**[®]

Oxaliplatine pour injection
Poudre lyophilisée pour injection
Flacon de 50 mg
Flacon de 100 mg

Oxaliplatine pour injection
Solution pour injection
5 mg/mL

Norme-fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée 50 mg et 100 mg	Lactose monohydraté
	Solution aqueuse 50 mg/10 mL, 100 mg/20 mL et 200 mg/40 mL	Eau pour injection

(Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ELOXATIN (oxaliplatine pour injection), 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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN 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'ELOXATIN sur la survie sans maladie (SSM) des patients âgés de 65 ans et plus ne se sont pas révélés concluants (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (≤ 22 ans) : Il n'existe aucune indication d'emploi d'ELOXATIN chez l'enfant. L'efficacité de cet agent en monothérapie n'a pas été établie chez les enfants porteurs de tumeurs solides (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ELOXATIN est contre-indiqué :

- chez les patients ayant des antécédents d'allergie connue à ELOXATIN, à des dérivés du platine ou à l'un des composants du produit ou de son contenant (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients);
- chez les femmes qui allaitent;
- chez les femmes enceintes;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- **ELOXATIN doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.**
- **Réactions anaphylactiques** - Voir la section 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire.
- **Appareil digestif** – ulcère duodéal, hémorragie duodénale, perforation duodénale et ischémie intestinale (y compris des cas fatals) – Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif.
- **Hépatotoxicité** - Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique.
- **Appareil locomoteur** – rhabdomyolyse (y compris des cas fatals) – Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur.
- **Dépression médullaire – Neutropénie/neutropénie fébrile et thrombopénie.** Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin.
- **Sepsie (y compris des cas fatals).** Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections et infestations.
- **Neuropathie – Troubles sensoriels et moteurs** - Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Système nerveux.
- **Appareil respiratoire – Des cas de pneumopathie interstitielle (y compris des cas fatals)** ont été signalés lors de l'emploi d'ELOXATIN - Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux.

Généralités

Ne pas administrer ELOXATIN par voie intrapéritonéale. Une hémorragie péritonéale peut survenir si ELOXATIN est administré par voie intrapéritonéale (voie d'administration non approuvée) (voir la section RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT, 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 ELOXATIN 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'ELOXATIN (voir Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit, Troubles oculaires). Des 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.

Carcinogénèse et mutagenèse

ELOXATIN s'est révélé mutagène et clastogène lors d'épreuves *in vitro* et *in vivo* sur des cellules mammaliennes. Le potentiel tératogène d'ELOXATIN 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'ELOXATIN peut accroître le risque d'anomalies génétiques ou de malformations du fœtus et est contre-indiqué durant la grossesse. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent ELOXATIN et jusqu'à 6 mois suivant la fin de leur traitement. Comme la prise d'ELOXATIN peut entraîner une infertilité irréversible, on recommande aux hommes de s'informer sur le recueil et la conservation d'échantillons de sperme avant d'amorcer un traitement par ce médicament (voir la section TOXICOLOGIE).

Aucune étude n'a été menée pour déterminer le pouvoir carcinogène d'ELOXATIN. Toutefois, comme les effets génotoxiques d'ELOXATIN 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.

Système 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 les sections EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du

produit et 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 la section TOXICOLOGIE). Par ailleurs, aucune étude clinique formelle n'a porté sur l'effet d'ELOXATIN 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 la section 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 graves, notamment lorsqu'ELOXATIN 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle de diarrhée ou de vomissements après l'administration d'un traitement associant ELOXATIN 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 d'ischémie intestinale, y compris des cas fatals, ont été signalés avec le traitement par ELOXATIN. En cas d'ischémie intestinale, le traitement par ELOXATIN doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être prises (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Le traitement par ELOXATIN 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 ELOXATIN doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être prises (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Système sanguin

Les patients doivent être bien informés de la survenue éventuelle d'une neutropénie suivant l'administration d'un traitement associant ELOXATIN 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament – Troubles sanguins et troubles du système lymphatique). Si une neutropénie ou une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$, une seule mesure de la température de $> 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ou une température continue de $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant plus d'une heure) se produit, le traitement par ELOXATIN doit être interrompu jusqu'à l'amélioration ou la disparition des symptômes, et la dose d'ELOXATIN doit être réduite lors des cycles suivants, en plus de toute réduction de dose de 5-FU requise (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La thrombopénie est une manifestation courante lorsque ELOXATIN est utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux, mais le risque d'hémorragie de grade 3 ou 4 est faible (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 ELOXATIN 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 uréique 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 ELOXATIN. En cas de CIVD, le traitement par ELOXATIN doit être interrompu et les mesures appropriées doivent être prises (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Tous les patients recevant ELOXATIN doivent subir régulièrement une épreuve de la fonction hépatique. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés dans les études cliniques associant ELOXATIN et le 5-FU/LV (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 qu'ELOXATIN peut déclencher un syndrome d'obstruction

sinusoïdale 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 périsinusoïdale. 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 ELOXATIN avant l'intervention chirurgicale (voir les références suivantes : Rubbia-Brandt, 2004; Vauthey, 2006; Hewes, 2007; Tisman, 2004 et Schouten van der Velden, 2006). De très rares cas d'insuffisance hépatique et d'hépatite, de même que de rares cas de pancréatite, ont été signalés (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Système immunitaire

L'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques et/ou des réactions allergiques ont été associées à l'emploi d'ELOXATIN. 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 d'ELOXATIN 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 ELOXATIN, 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 ELOXATIN est alors contre-indiquée (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions).

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 ELOXATIN doit être interrompu.

Appareil locomoteur

Des rhabdomyolyses, y compris des cas fatals, ont été signalés chez des patients traités par ELOXATIN. En cas de douleur musculaire et d'œdème associées à une faiblesse, de la fièvre ou des urines foncées, le traitement par ELOXATIN 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 ELOXATIN (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système nerveux

L'emploi d'ELOXATIN 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'ELOXATIN 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 péribuccale 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 ELOXATIN 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 mucosité) pendant la perfusion d'ELOXATIN (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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 grave 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN.

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 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 ELOXATIN chez certains patients.

La neurotoxicité périphérique sensorielle attribuable à ELOXATIN 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 l'encadré Importantes mises en garde et précautions, la section EFFETS INDÉSIRABLES et la sous-section Surveillance et épreuves de laboratoire ci-après). 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 ELOXATIN. 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES). La confirmation du diagnostic de LEPR repose sur les résultats d'épreuves d'imagerie cérébrale (voir la section RÉFÉRENCES).

L'arrêt du traitement par ELOXATIN 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 par ELOXATIN 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'ELOXATIN 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'ELOXATIN pour l'évaluation de la NPS.

Appareil respiratoire

ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN jusqu'à ce qu'une exploration pulmonaire poussée permette d'écarter l'existence d'une pneumopathie interstitielle (voir l'encadré Importantes mises en garde et précautions et la section EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de pneumopathie interstitielle mortelle ont été signalés après la commercialisation d'ELOXATIN.

Peau et annexes cutanées

En cas d'extravasation, il faut interrompre la perfusion d'ELOXATIN immédiatement et instaurer un traitement symptomatique local. La survenue d'une extravasation peut causer une douleur et une inflammation localisées. Ces manifestations peuvent être graves 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 d'ELOXATIN a été décrite dans la littérature médicale (voir la référence De Lemos, 2005).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement préalable du cancer colorectal métastatique et ayant été traités par ELOXATIN 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 étaient 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 granulocytopénie 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.

Enfants (≤ 22 ans) : L'emploi d'ELOXATIN 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 d'ELOXATIN 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 la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Femmes enceintes : À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité d'ELOXATIN chez la femme enceinte. Selon les résultats d'études précliniques, l'administration d'ELOXATIN 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 ELOXATIN (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : On ignore si ELOXATIN passe dans le lait maternel. L'allaitement maternel est donc contre-indiqué pendant le traitement par ELOXATIN (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : On n'a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l'administration d'ELOXATIN 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.

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 grave. 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 la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Aucune étude n'a porté sur l'emploi d'ELOXATIN en présence d'insuffisance rénale grave (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Comme on dispose de peu de données sur l'innocuité d'ELOXATIN 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.

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 la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN et 5-FU/LV qui ont besoin d'une anticoagulothérapie administrée par voie orale (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Chez les patients traités par ELOXATIN 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 grave ou menaçant le pronostic vital. Le cas échéant, il faut interrompre le traitement par ELOXATIN jusqu'à l'amélioration de l'état du patient ou la disparition de ces signes (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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 la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, pour connaître la marche à suivre en cas de symptômes neurologiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le 5-FU et ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 la section 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'ELOXATIN et du 5-FU/LV en perfusion (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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'ELOXATIN 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 graves, notamment lorsque ELOXATIN est administré en concomitance avec du 5-FU (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Troubles généraux et touchant le 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques). La nécrose tissulaire lors de l'extravasation d'ELOXATIN a été décrite dans la littérature médicale (voir la référence De Lemos, 2005).

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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 ELOXATIN 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

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

Troubles du système nerveux

L'emploi d'ELOXATIN 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'ELOXATIN (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Chez les patients ayant reçu l'association ELOXATIN 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 survient généralement à la fin de la perfusion de 2 heures d'ELOXATIN, 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'ELOXATIN 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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, 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

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

Affections cutanées et sous-cutanées :

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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 ELOXATIN en concomitance avec le 5-FU/LV en perfusion lors d'un essai clinique (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Une proportion de 15 % des patients du groupe recevant ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN et 5-FU/LV lors d'un essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 1 – Effets indésirables survenus chez \square 5 % des patients traités par l'association ELOXATIN 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 1108		5-FU/LV N = 1111	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Tout effet indésirable	100	70	99	31
Point d'injection				
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
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
Appareil digestif				
Douleurs abdominales	18	1	17	2
Anorexie	13	1	8	< 1
Constipation	22	1	19	< 1
Diarrhée	56	11	48	7
Dyspepsie	8	< 1	5	0
Nausées	74	5	61	2
Stomatite	42	3	40	2
Vomissements	47	6	24	1
Fonctions hépatique et biliaire				
Bilirubinémie	20	4	20	5
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	57	2	34	1
Métabolisme et nutrition				
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				
Infection	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				

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 1108		5-FU/LV N = 1111	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
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 ELOXATIN et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Organisme entier – Troubles généraux : douleurs thoraciques

Systèmes 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 ELOXATIN 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 la section ESSAIS 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN et irinotécan. Les décès survenus dans les 60 jours suivant le début du traitement dans le groupe traité par l'association ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 $\geq 5\%$ des patients traités par l'association ELOXATIN 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 la section ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par l'association ELOXATIN 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + 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
Système 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
Éruptions cutanées	11	< 1	4	0	7	1
Réactions cutanées – syndrome main-pied	7	1	2	< 1	1	0

	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + irinotécan N = 258	
Effet indésirable (Classification de l'OMS)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
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
Larmolement	9	0	1	0	2	< 1
Douleurs						
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 ELOXATIN et 5-FU/LV, sans égard au lien de causalité.

Système 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.

Système 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 ELOXATIN et 5-FU/LV (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Quatorze pour cent (14 %) des patients du groupe traité par l'association ELOXATIN 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 ELOXATIN et 5-FU/LV, à 6 % chez ceux ayant reçu ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 $\geq 5\%$ des patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV lors de l'essai de base mené chez des patients ayant reçu un traitement préalable (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 3 – Effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients traités par l'association ELOXATIN 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (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						
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

	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (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 (%)
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
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
Éruptions cutanées	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						

Effet indésirable (Classification de l'OMS)	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
Larmolement	8	0	1	0	8	0
Anomalies leucocytaires et troubles du SRE*						
Baisse du taux de polynucléaires neutrophiles	5	2	0	0	< 1	< 1
Granulocytopenie	52	41	1	0	9	3
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 ELOXATIN 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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

PATIENTS AYANT REÇU UN TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU CÔLON

Tableau 4 – Effets indésirables d'ordre hépatique observés chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant du cancer du côlon (≥ 5 % des patients)

Paramètre hépatique	ELOXATIN + 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 5 – 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 1108)		5-FU/LV (N = 1111)	
	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 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 6 – 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + 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 7 – 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + 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 8 – 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)	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 259		irinotécan + 5-FU/LV N = 256		ELOXATIN + 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 9 – 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	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (N = 266)		5-FU/LV (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	53	22	53	23	46	24

	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (N = 266)		5-FU/LV (N = 257)	
Résultats biologiques	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3-4 (%)
lactate déshydrogénase						

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

Tableau 10 – 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

	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (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 (%)
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 11 – 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

	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 268)		ELOXATIN (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 (%)
Hypokaliémie	9	6	3	2	3	1

Autres effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

La fréquence des effets indésirables a été définie d'après la convention suivante : très fréquents (≥ 10 %) ; fréquents (≥ 1 %, < 10 %), peu fréquents (≥ 0,1 %, < 1 %), rares (≥ 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, cécité 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 ELOXATIN.

Troubles du système digestif :

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 graves, notamment lorsque ELOXATIN est administré en concomitance avec du 5-FU.

Fréquents: hémorragie gastro-intestinale.

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

Troubles généraux et touchant le point d'administration

Très fréquents : asthénie,

La survenue d'une extravasation peut également causer une douleur et une inflammation localisées. Cette manifestation peut être grave et entraîner des complications telle une nécrose, en particulier lorsque ELOXATIN 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 périsinusoidale. Les manifestations cliniques de ce syndrome peuvent être l'hypertension portale et/ou l'augmentation du taux des transaminases.

Troubles du système immunitaire :

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

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

Troubles du système nerveux :

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

Rares: dysarthrie, signe de Lhermitte, réduction des réflexes tendineux, leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR; également appelée *syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible* [SEPR]) (voir la section 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'ELOXATIN.

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Troubles du système vasculaire :

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin).

Troubles cardiaques : l'allongement de l'intervalle QT, qui peut mener à des arythmies ventriculaire, y compris des torsades de pointe, qui peuvent entraîner un décès (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Système cardiovasculaire).

Troubles oculaires: amaurose, cécité monoculaire transitoire. Des cas de réaction positive suite à la réintroduction du médicament associés à de cycles subséquents de chimiothérapie ont été signalés, ce qui témoigne de l'existence d'un lien causal probable avec ELOXATIN.

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Infections et infestations : sepsie, sepsie neutropénique, choc septique, y compris des décès (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système locomoteur).

Troubles du système nerveux : convulsions.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : laryngospasme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Des études *in vitro* ont permis de démontrer qu'ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Interactions médicament-médicament

L'administration d'une dose unique de 85 mg/m² d'ELOXATIN 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'ELOXATIN 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'ELOXATIN toutes les 3 semaines. La dose d'ELOXATIN homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (voir la section 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.

Les essais cliniques et les rapports de pharmacovigilance ont fait état d'un allongement du temps de Quick et d'une augmentation du rapport international normalisé (RIN), parfois associés à des hémorragies, chez des patients qui avaient reçu l'association ELOXATIN et 5-FU/LV en concomitance avec des anticoagulants. 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 ELOXATIN 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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 grave ou potentiellement mortelle, de neurotoxicité ou de toxicité hématologique (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Posologie recommandée et ajustement posologique

L'administration d'ELOXATIN 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 :

Jour 1 :

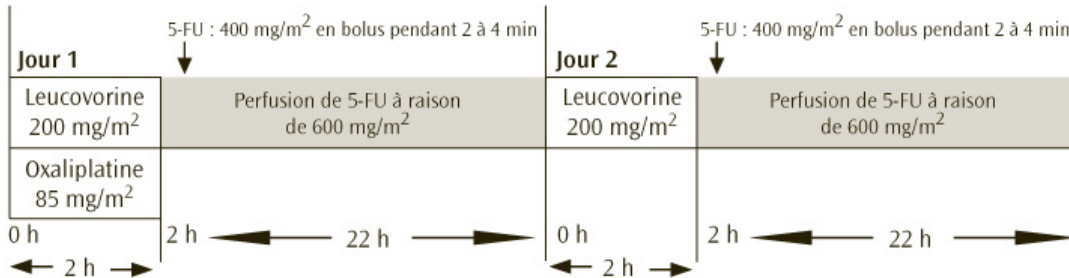
Le traitement s'amorce par l'administration d'une dose de 85 mg/m² d'ELOXATIN dilués dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % (solution aqueuse de dextrose à 5 %, 50 mg/mL), en perfusion i.v., administrée en même temps qu'une dose de 200 mg/m² de leucovorine dilués dans une solution de glucose 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.

Jour 2 :

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.



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 ELOXATIN 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 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 granulocytopenie 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 grave 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'ELOXATIN jusqu'à la disparition des symptômes. Il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN 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'ELOXATIN 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 :

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 x 10⁹/L), d'une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles < 1,0 x 10⁹/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 x 10⁹/L), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN 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 x 10⁹/L et la numération plaquettaire, ≥ 75 x 10⁹/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 x 10⁹/L), d'une neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue, sans infection cliniquement ou microbiologiquement documentée avec une numération absolue des neutrophiles < 1,0 x 10⁹/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 x 10⁹/L), il est recommandé de réduire la dose d'ELOXATIN 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 x 10⁹/L et la numération plaquettaire, ≥ 75 x 10⁹/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 la section 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 ELOXATIN 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ainsi, on doit réduire la dose d'ELOXATIN 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 d'ELOXATIN.

Tableau 12 – 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
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 normalisée 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’ELOXATIN chez les patients atteints d’insuffisance rénale grave 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 les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Insuffisance hépatique : On n’a observé aucune augmentation des effets toxiques aigus liés à l’administration d’ELOXATIN 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.

Administration

ELOXATIN 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 ELOXATIN.

L’administration d’ELOXATIN ne nécessite aucune hydratation préalable.

ELOXATIN s’administre en perfusion i.v.

La poudre lyophilisée ELOXATIN doit être reconstituée et diluée avant l’emploi (voir les sous-sections Reconstitution et Dilution préalable à la perfusion).

La solution aqueuse ELOXATIN doit être diluée avant l’emploi (voir la sous-section Dilution préalable à la perfusion).

ELOXATIN 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'ELOXATIN dilués dans 250 à 500 mL d'une solution de glucose à 5 % en même temps qu'une dose de leucovorine dilués 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 :

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

Après l'administration d'ELOXATIN, 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.

Reconstitution

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN

La poudre lyophilisée ELOXATIN doit être reconstituée et diluée avant l'emploi.

N'utiliser que les diluants recommandés pour reconstituer et diluer la poudre lyophilisée.

Seule de l'eau pour injection ou une solution de glucose à 5 % doit être utilisée comme solvant pour la reconstitution de la poudre lyophilisée en solution.

- Flacon de 50 mg : ajouter 10 mL de solvant pour obtenir 5 mg d'oxaliplatine/mL.
- Flacon de 100 mg : ajouter 20 mL de solvant pour obtenir 5 mg d'oxaliplatine/mL.

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

Ne pas administrer la solution reconstituée sans l'avoir préalablement diluée.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement dans une solution de glucose à 5 % (voir la sous-section Dilution préalable à la perfusion).

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.

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

La solution aqueuse ELOXATIN ne nécessite aucune reconstitution. Elle **doit être diluée** dans une solution de glucose à 5 % avant son emploi (voir la sous-section **Dilution préalable à la perfusion**).

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 ELOXATIN pour préparer ou mélanger le médicament; ce type de métal entraîne une dégradation des composés de platine.

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

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN

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'ELOXATIN 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'ELOXATIN 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 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.

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

Retirer la quantité nécessaire de solution concentrée 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'ELOXATIN 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'ELOXATIN 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 ou diluer ELOXATIN 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. ELOXATIN peut toutefois être administré en concomitance

avec la leucovorine au moyen d'une tubulure de perfusion en Y (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Directives d'emploi avec la leucovorine).

- NE PAS mélanger ELOXATIN 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'ELOXATIN.
- 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.

SURDOSAGE

La dose d'ELOXATIN homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (voir la section 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'ELOXATIN 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'ELOXATIN ont été signalés. Les effets indésirables observés ont été une thrombopénie de grade 4 ($< 25\ 000/\text{mm}^3$) 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 grave.

Parmi les cas de surdosage, un patient a reçu par erreur ELOXATIN plutôt que du carboplatine. Ce patient a reçu en tout 500 mg d'ELOXATIN 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 grave, 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'ELOXATIN administrée en une

seule perfusion a été de 825 mg. Le patient ayant reçu cette dose d'ELOXATIN 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 ELOXATIN. Dans le cas où on soupçonne un surdosage, un suivi étroit du patient et l'administration d'un traitement de soutien s'imposent.

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec un centre antipoison.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ELOXATIN est un agent alcoylant de type platine. La biotransformation d'ELOXATIN 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.

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.

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'ELOXATIN pendant 2 heures, à raison de 85 mg/m^2 exprimés sous forme de platine ultrafiltrable, s'est établie à $0,814 \text{ } \mu\text{g/mL}$.

Après 3 cycles de traitement, les variabilités interindividuelle et intra-individuelle quant à l'exposition au platine ultrafiltrable (ASC_{0-48h}) 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 13 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration d'une dose unique d'ELOXATIN, à raison de 85 mg/m^2 , toutes les 2 semaines

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2\gamma}$ (h)	ASC_{0-inf} ($\mu\text{g.h/mL}$)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Moyenne	0,814	0,43	16,8	391	4,68	17,4	440
Écart-type	0,193	0,35	5,74	406	1,4	6,35	199

Distribution : Le volume de distribution obtenu après l'administration i.v. d'une perfusion unique d'ELOXATIN pendant 2 heures, à raison de 85 mg/m^2 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 \pm 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 $589 \pm 89,8$ heures.

Aucune accumulation de platine n'a été notée dans l'ultrafiltrat plasmatique suivant l'administration d'une dose de 85 mg/m^2 d'ELOXATIN toutes les 2 semaines.

Biotransformation : 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.

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 ($t_{1/2\alpha}$: 0,43 h et $t_{1/2\beta}$: 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'ELOXATIN 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 (CICr 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (≤ 22 ans).

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'ELOXATIN 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 les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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 (CICr > 80 mL/min), l' $ASC_{0-48\text{ h}}$ du platine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CICr de 50 à 80 mL/min), modérée (CICr de 30 à < 50 mL/min) et grave (CICr de < 30 mL/min) augmente d'environ 60, 140 et 190 %, respectivement (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

STABILITÉ ET CONSERVATION

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN

Conserver le produit à une température se situant entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel. Si le produit doit être gardé pendant une longue période, ne pas l'exposer à la lumière.

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

Conserver le produit à une température de 25 °C (écarts permis de 15 °C à 30 °C), à l'abri du gel. Si le produit doit être gardé pendant une longue période, ne pas l'exposer à la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme tout autre produit éventuellement toxique, les solutions ELOXATIN 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 la poudre, la solution reconstituée, le concentré ou la solution pour perfusion ELOXATIN 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 (voir les références AMA Council Report, 1985; ASHP, 1990; ONS, 1988 et 1999; OSHA, 1986); cependant, les auteurs ne s'entendent pas tous sur la nécessité ou la pertinence des procédures recommandées.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

POUDRE LYOPHILISÉE ELOXATIN

ELOXATIN se présente en flacon de verre transparent à usage unique, muni d'un bouchon gris et d'une bague avec opercule rabattable, renfermant 50 ou 100 mg d'oxaliplatine sous forme de poudre lyophilisée stérile, sans agent de conservation, nécessitant une reconstitution. Le produit contient également du lactose monohydraté comme ingrédient inactif, à raison de 450 et de 900 mg par flacons de 50 et de 100 mg, respectivement.

SOLUTION AQUEUSE ELOXATIN

ELOXATIN 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. Le produit contient également de l'eau pour injection, USP, comme ingrédient inactif.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

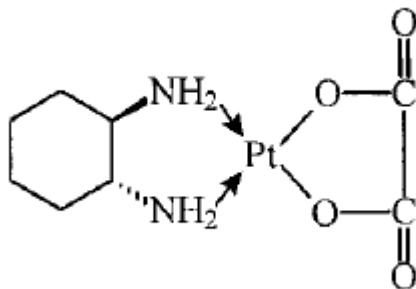
Dénomination commune : oxaliplatine

Nom chimique : (SP-4-2)-[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine- $\kappa N, \kappa N'$][éthanedioato(2-)- $\kappa O^1, \kappa O^2$]platine

Formule moléculaire : C₈H₁₄N₂O₄Pt

Poids moléculaire : 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.

ESSAIS CLINIQUES

ASSOCIATION DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT PAR ELOXATIN 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'ELOXATIN 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 (voir les références suivantes : André, 2004 et de Gramont, 2005).

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) $> 1,5 \times 10^9/L$, une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$, une créatininémie $\leq 1,25$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), des taux de bilirubine totale, d'ASAT et d'ALAT < 2 fois la LSN et un taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) < 10 ng/mL. La présence d'une neuropathie périphérique (de grade ≥ 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 14 – Schémas posologiques administrés lors d'un essai sur le traitement adjuvant du cancer du côlon

Groupe de traitement	Schéma posologique	Intervalle
ELOXATIN + 5-FU/LV FOLFOX4 (N = 1123)	<u>Jour 1</u> – ELOXATIN : 85mg/m ² (perfusion de 2 h) + LV : 200 mg/m ² (perfusion de 2 h), puis	Toutes les 2 semaines (12 cycles)
	<u>Jour 2</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)	
5-FU/LV (N = 1123)	<u>Jour 1</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>Jour 2</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 15 – Caractéristiques initiales recensées lors d'un essai sur le traitement adjuvant du cancer du côlon

	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 1123	5-FU/LV N = 1123
Sexe : Hommes (%)	56,1	52,4
Femmes (%)	43,9	47,6
Âge médian (années)	61,0	60,0
< 65 ans (%)	64,4	66,2
≥ 65 ans (%)	35,6	33,8
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 cæcum	54,6	54,4
Sigmoide	31,9	33,8
Recto-sigmoide	12,9	10,9
Autre segment du côlon, y compris le rectum	0,6	0,9

	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 1123	5-FU/LV N = 1123
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 16 – Répartition des traitements administrés lors d'un essai sur le traitement adjuvant du cancer du côlon

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

s.o. : sans objet

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

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 III (FOLFOX4 vs LV5FU2)
SSM à 3 ans* (35,7 mois)	78,2 % vs 72,9 % Risque relatif – 0,77 (0,65 – 0,91) p = 0,002†	87,0 % vs 84,3 % Risque relatif – 0,80 (0,56 – 1,15) p = 0,23†	72,2 % vs 65,3 % Risque relatif – 0,76 (0,62 – 0,92) p = 0,005†
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** (61,3 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)
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

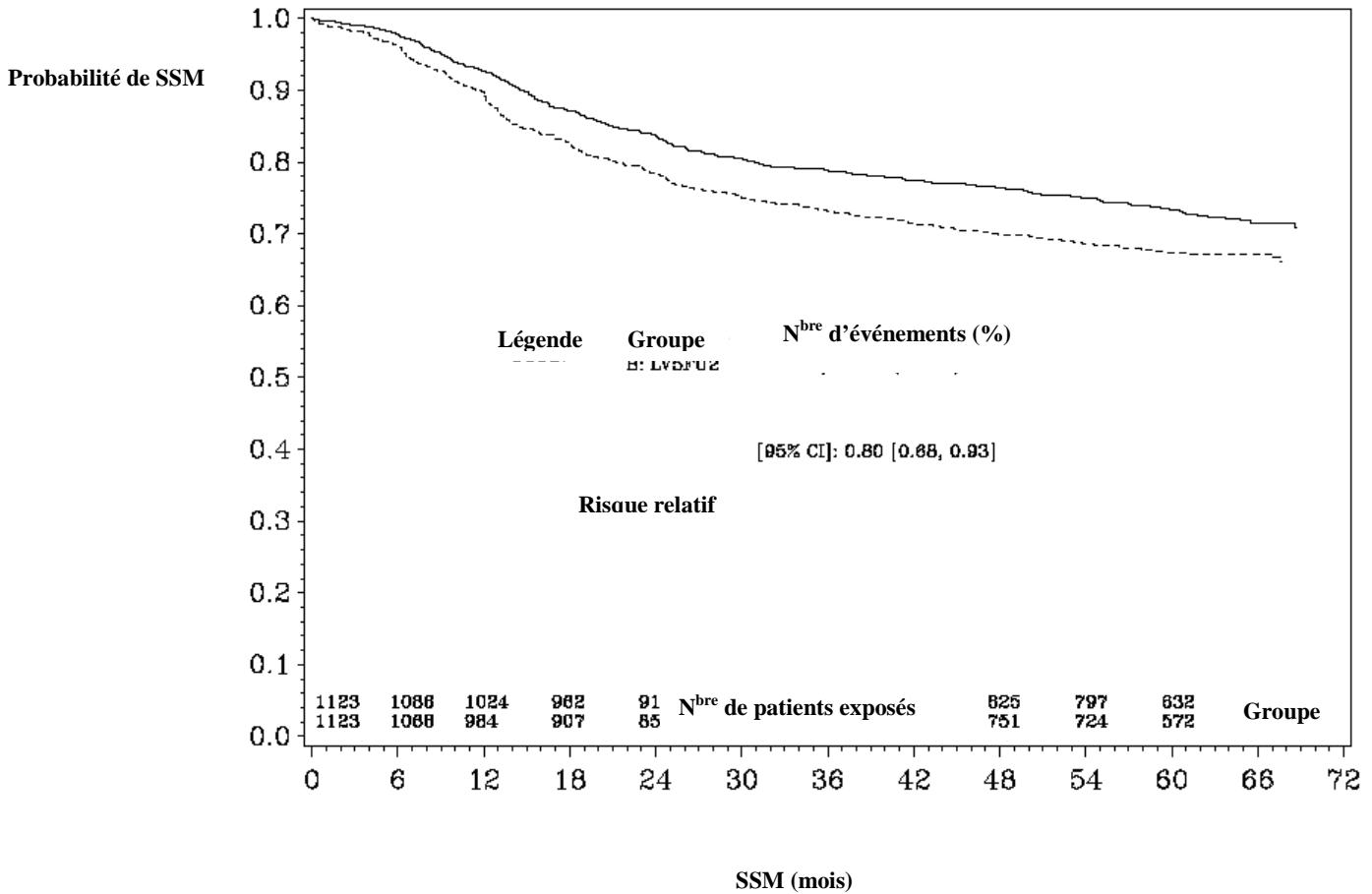
** Le protocole original prévoyait un suivi à 5 ans.

*** 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN et 5-FU/LV avaient moins de 65 ans et 400 d'entre eux, 65 ans et plus. Les effets d'ELOXATIN 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 ELOXATIN 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).

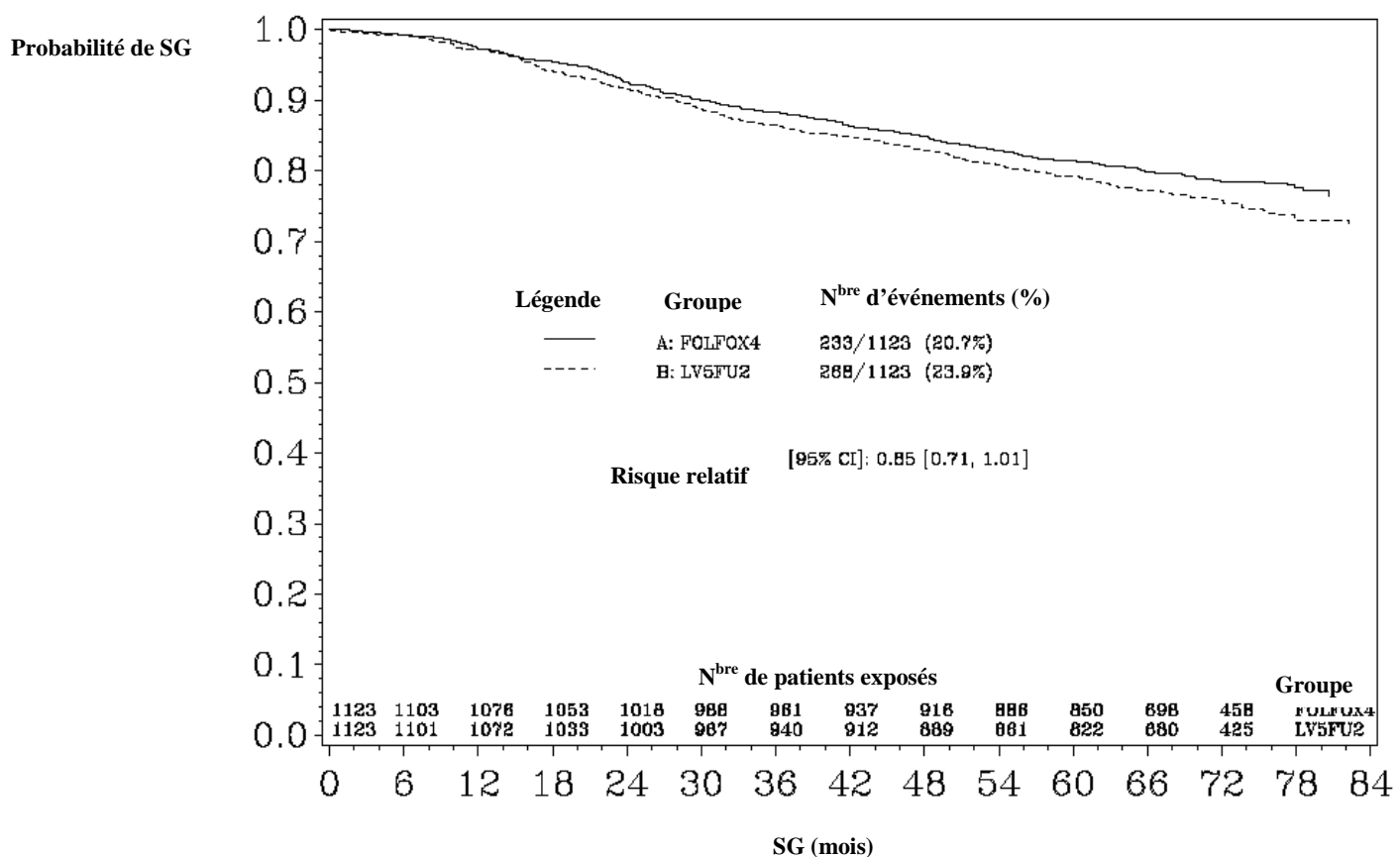
Figure 1 – Courbes de SSM de Kaplan-Meier par groupe de traitement (date de clôture = 1^{er} juin 2006) – population en intention de traiter



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 ELOXATIN 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 ELOXATIN et 5-FU/LV en perfusion et pour ceux ayant reçu le 5-FU/LV seul – population en intention de traiter



TRAITEMENT D'ASSOCIATION PAR ELOXATIN 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 (voir la référence Goldberg, 2004).

Les données ci-dessous montrent en comparaison l'efficacité et l'innocuité de 2 traitements expérimentaux, soit l'association ELOXATIN et 5-FU/LV en perfusion et l'association ELOXATIN 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 $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), un taux de bilirubine totale $\leq 1,5$ mg/dL (25 μ 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 ELOXATIN 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'ELOXATIN. Soulignons qu'ELOXATIN 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 18 – 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
ELOXATIN + 5-FU/LV; FOLFOX4 (N = 267)	<u>Jour 1</u> – ELOXATIN : 85mg/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>Jour 2</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>Jour 1</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. x 4 sem.)	Toutes les 6 semaines
ELOXATIN + irinotécan; IROX (N = 264)	<u>Jour 1</u> – ELOXATIN : 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 19 – 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

	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 267	Irinotécan + 5-FU/LV N = 264	ELOXATIN + irinotécan N = 264
Sexe : Hommes (%)	58,8	65,2	61,0
Femmes (%)	41,2	34,8	39,0
Âge 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

	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 267	Irinotécan + 5-FU/LV N = 264	ELOXATIN + irinotécan N = 264
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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 20 – Résumé des données relatives à l'efficacité

	ELOXATIN + 5-FU/LV N = 267	Irinotécan + 5-FU/LV N = 264	ELOXATIN + 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

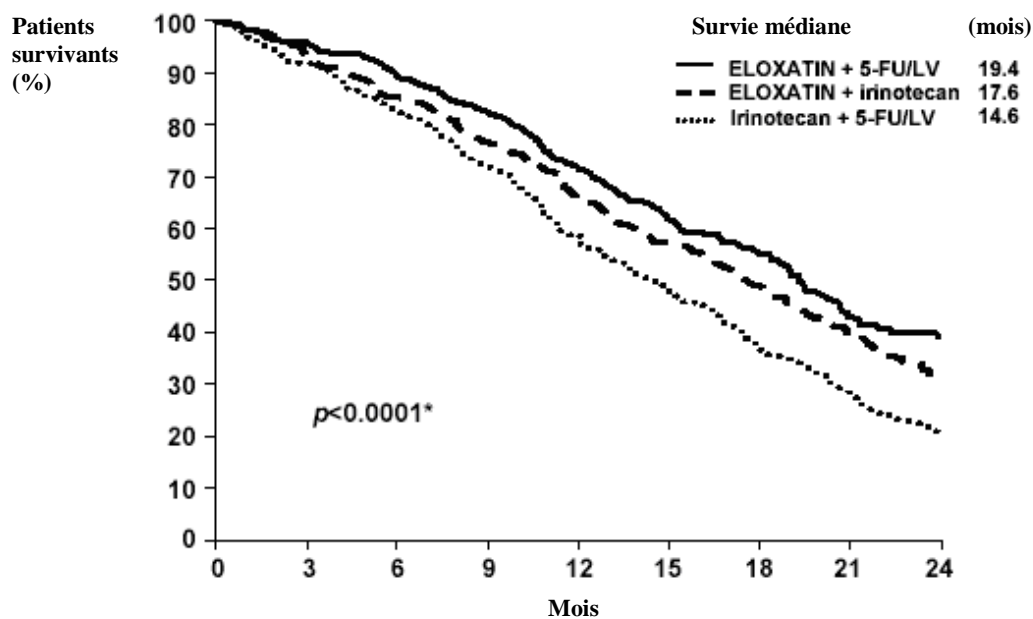
* Comparativement au groupe traité par l'association irinotécan et 5-FU/LV (protocole IFL)

** 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 ELOXATIN et 5-FU/LV, ELOXATIN et irinotécan, et irinotécan et 5-FU/LV.

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



* Comparaison des associations ELOXATIN + 5-FU/LV et irinotécan + 5-FU/LV au moyen du test stratifié de Mantel-Haenzel

Une analyse de sous-groupes prédéfinis a révélé que l'amélioration de la survie observée chez les patients traités par l'association ELOXATIN 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 (ELOXATIN 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 lorsqu'ELOXATIN était ajouté 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 ELOXATIN 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 %) (voir la référence : de Gramont 2000).

TRAITEMENT D'ASSOCIATION PAR ELOXATIN 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 : ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 (voir la référence Rothenberg, 2003).

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 21 – 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
ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 270)	<u>Jour 1</u> – ELOXATIN : 85mg/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>Jour 2</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>Jour 1</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>Jour 2</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
ELOXATIN (N = 274)	<u>Jour 1</u> – ELOXATIN : 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 22 – Données démographiques recensées lors d'un essai mené chez des patients atteints d'un cancer colorectal réfractaire et récidivant

	5-FU/LV (N = 272)	ELOXATIN (N = 274)	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 270)
Sexe : Hommes (%)	55,9	59,9	56,7
Femmes (%)	44,1	40,1	43,3
Âge médian (ans)	59,0	59,0	59,0
Race (%)			
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 (%)	29,4	33,2	33,0

		5-FU/LV (N = 272)	ELOXATIN (N = 274)	ELOXATIN + 5-FU/LV (N = 270)
Si oui (%)	Adjuvante – protocole de Saltz	0,7	3,3	1,5
	5-FU seul	4,0	4,0	7,4
	5-FU + LV	21,3	21,5	20,7
	5-FU + LV + autre	1,8	1,5	0,0
	5-FU + autre	1,1	1,8	2,2
	Autre	0,4	1,1	1,1
Radiothérapie préalable (%)		24,6	20,8	23,7
Chirurgie préalable pour un cancer du côlon/rectum (%)		96,0	89,8	91,9
Nombre de foyers métastatiques (%)				
1		36,0	34,7	34,8
≥ 2		64,0	65,3	65,2
Atteinte hépatique (%)				
Foie seulement		22,1	24,8	19,3
Foie + autre		60,7	57,3	55,6

Le nombre médian de cycles administrés par patient s'est établi à 7 chez les patients traités par l'association ELOXATIN et 5-FU/LV, à 3 chez ceux traités par le 5-FU/LV seul, et à 4 chez ceux traités par ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN 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 ELOXATIN et 5-FU/LV.

L'analyse des paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité a indiqué que les patients traités par l'association ELOXATIN 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 ELOXATIN en monothérapie. Les données relatives à l'efficacité des traitements sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 23 – Survie globale – Résumé – Patients admis à l’essai en intention de traiter (analyse actualisée)

	5-FU/LV (N = 272)	ELOXATIN (N = 274)	ELOXATIN + 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 24 – Taux de réponse (analyse selon l’intention de traiter)

	5-FU/LV (N = 272)	ELOXATIN (N = 274)	ELOXATIN + 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 (ELOXATIN + 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 25 – Intervalle sans progression* – Résumé

Groupe de traitement	5-FU/LV (N = 272)	ELOXATIN (N = 274)	ELOXATIN + 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 (ELOXATIN + 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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Études *in vitro*

OXALIPLATINE EN MONOTHÉRAPIE

Lorsqu'il est employé en monothérapie, l'oxaliplatine possède un large spectre d'activité cytotoxique et antiproliférative *in vitro* contre diverses lignées cellulaires tumorales murines et humaines.

L'oxaliplatine est un nouvel antinéoplasique composé de l'atome platine complexé au 1,2-diaminocyclohexane (DACH) dans la conformation trans-(R,R) et un oxalate comme groupe partant. Après leur biotransformation *in vivo*, les dérivés réactifs de l'oxaliplatine se lient aux protéines plasmatiques, aux protéines cellulaires et à l'ADN. À l'instar d'autres agents cytotoxiques à base de platine, l'oxaliplatine forme des adduits platine-ADN interférant avec la réplication et la transcription de l'ADN. L'oxaliplatine possède toutefois un profil cytotoxique différent. Selon les données des études *in vitro*, l'oxaliplatine est efficace contre les lignées cellulaires tumorales coliques HT-29, CaCo2 et HEC59. L'oxaliplatine exerce également une activité *in vitro* contre les lignées cellulaires résistant au cisplatine.

OXALIPLATINE EN ASSOCIATION

Des études de cytotoxicité tumorale menées *in vitro* ont porté sur l'emploi concomitant de l'oxaliplatine et d'autres agents chimiothérapeutiques classiques.

Les résultats obtenus montrent que l'association oxaliplatine et 5-FU exerce une activité cytotoxique synergique contre des lignées de cellules coliques CaCo2 et HT-29FU résistant au 5-FU, mais pas contre les cellules coliques HT-29. L'oxaliplatine utilisé en association avec le CPT-11 a fait preuve d'une activité synergique contre les cellules cancéreuses HT-29.

Activité antinéoplasique *in vivo*

OXALIPLATINE EN MONOTHÉRAPIE

Lorsqu'il est employé en monothérapie, l'oxaliplatine exerce une activité antinéoplasique *in vivo* modérée dans des modèles humains de cancer du côlon. Une dose unique de 45 mg/m² d'oxaliplatine inhibe la croissance tumorale de 20,5 % et de 51,2 % dans des modèles de xénogreffes de cellules HT-29 et DLD2, respectivement.

OXALIPLATINE EN ASSOCIATION

Les résultats d'études *in vivo* ayant évalué l'emploi concomitant de l'oxaliplatine et d'autres agents sur divers modèles tumoraux montrent que l'oxaliplatine exerce des effets additifs, voire synergiques lorsqu'il est administré en association avec certains médicaments anticancéreux.

Notamment, l'oxaliplatine utilisé en concomitance avec le 5-FU a produit des effets additifs contre une tumeur colique humaine chez des souris athymiques. On a observé une augmentation de la toxicité générale lorsque le 5-FU/FA a été associé à l'oxaliplatine. L'utilisation concomitante d'oxaliplatine (45 mg/m² dans une solution saline) et de CTP-11 (150 mg/m², i.v.) a engendré une inhibition de la croissance tumorale de 97,7 %, comparativement à une inhibition de 90 % pour le CTP-11 en monothérapie. Des décès par toxicité ont été constatés dans le cas du schéma thérapeutique combinant le CPT-11 et l'oxaliplatine.

Mode d'action antinéoplasique

La biotransformation d'ELOXATIN 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 à la position N7 de 2 guanines adjacentes, d'une adénine et d'une guanine adjacentes et de guanines séparées par un nucléotide, empêchant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN, d'où des effets cytotoxiques et antinéoplasiques.

Pharmacocinétique

Après l'administration du médicament par voie i.v. à des souris (17 mg/kg ou 51 mg/m²), la concentration plasmatique de platine total a d'abord diminué dans les quelques minutes qui ont suivi, la C_{max} se chiffrant à 15,57 µg/mL, puis plus progressivement (t_{1/2β} : 0,82 h). La concentration de platine libre a atteint une C_{max} de 12,16 µg/mL (ASC_{0-∞} : 3,27 µg.h/mL), puis subi une décroissance rapide se traduisant par une t_{1/2} de 6,7 minutes, passant sous un seuil indécélable 1 heure après l'administration du médicament. La concentration de platine dans les érythrocytes demeure sensiblement la même au fil du temps, conséquence probable du captage massif du médicament par ces cellules.

Chez le lapin mâle ayant reçu une injection d'oxaliplatine par voie i.v. (3,97 mg/kg ou 44 mg/m²), la concentration plasmatique de platine ultrafiltré a baissé de façon biexponentielle et a été décelable jusqu'à 60 minutes après l'administration de la dose.

Chez le chien ayant reçu 7,5 ou 10 mg/kg (150 ou 200 mg/m²) d'oxaliplatine en perfusion i.v. de 2 heures dans une solution de dextrose à 5 %, l'exposition au platine dans l'ultrafiltrat plasmatique (ASC : 11,7 µg.h/mL pour la dose de 7,5 mg/kg et 14,3 µg.h/mL pour la dose de 10 mg/kg) a été semblable à celle d'une dose de 130 mg/m² (ASC : 11,9 µg.h/mL) utilisée chez l'être humain. Les concentrations maximales de platine dans l'ultrafiltrat plasmatique (C_{max} : 1,95 et 3,11 µg/mL) ont été atteintes au terme de la perfusion (t_{max} : 2 h), puis ont diminué de façon biphasique, la demi-vie d'élimination (t_{1/2}) ayant été d'environ 24 heures. La concentration de platine a été plus élevée dans le sang et le plasma que dans l'ultrafiltrat plasmatique et a diminué beaucoup plus progressivement. Le profil du plasma sanguin a été semblable à celui du plasma (t_{1/2} : 115 – 125 h). La dose d'ELOXATIN homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution

Des études sur la distribution tissulaire de l'oxaliplatine ont été menées chez des souris, des rats porteurs de tumeurs et des lapins. Chez toutes les espèces étudiées, les concentrations les plus élevées de platine ont été décelées dans la rate, puis dans les reins et le foie. Lors d'une étude réalisée chez des rats porteurs de tumeurs, il est probable que les doses réelles d'oxaliplatine administrées par voie intrapéritonéale (i.p.) aient été plus faibles que celles indiquées, compte tenu de l'instabilité du produit dans la solution saline. On a toutefois constaté des signes de captage du platine dans des tumeurs coliques (CC 531).

Chez la souris, la distribution du platine s'est avérée importante dans l'ensemble des tissus après l'administration d'une dose unique d'oxaliplatine par voie i.v. (17 mg/kg), sauf dans le cerveau, où la concentration du médicament était négligeable. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans la rate (signe du captage par les érythrocytes) et les reins, 24 heures suivant l'administration de la dose. Quatre-vingt-seize (96) heures après l'injection, la concentration de platine avait diminué, bien qu'un volume élevé de médicament était toujours présent dans la rate.

Le platine issu de l'oxaliplatine était également largement distribué dans les tissus de l'organisme lorsque le médicament était administré par voie i.v. à des lapins, à raison de 10 $\mu\text{mol/kg}$ (3,97 mg/kg ou 44 mg/m²). Les concentrations les plus élevées de platine ont été décelées dans les reins et la rate des animaux. Comme on l'a observé chez la souris, aucune trace de platine n'était décelable dans le cerveau des lapins qui avaient reçu l'oxaliplatine, ce qui indique que l'oxaliplatine et ses dérivés ne pénètrent pas dans le système nerveux central ou ne s'y accumulent pas.

Biotransformation

L'étude des produits de biotransformation de l'oxaliplatine a été réalisée au moyen de systèmes d'essai *in vitro* et *in vivo*. Lors des épreuves *in vitro*, la recherche de ces métabolites s'est faite à partir d'échantillons de sang de rat. On a en outre utilisé de l'oxaliplatine tritié pour déterminer la quantité et la nature des métabolites du médicament dans le sang et les microsomes hépatiques humains; des échantillons de sang et d'urine de chien ont également été recueillis aux fins d'analyse. Chez toutes les espèces étudiées, l'oxaliplatine s'est transformé en plusieurs métabolites après incubation dans du sang complet. Une étude *in vivo* a été menée chez le chien suivant l'administration i.v. d'une dose unique de 3,6 mg/kg (72 mg/m²) d'oxaliplatine tritié. Des échantillons d'ultrafiltrat plasmatique et d'urine ont également été prélevés pour la recherche de produits radiomarqués.

Les résultats issus de ces épreuves révèlent que l'oxaliplatine subit une biotransformation non enzymatique rapide, s'amorçant avec le déplacement du groupe oxalate par des nucléophiles et aboutissant à la formation de nombreux dérivés, notamment les formes chloro- ou aquo- du groupe des DACH-platines, de même que des dérivés d'acides aminés, dont la méthionine. La plupart de ces métabolites de l'oxaliplatine semblent être généralement présents chez toutes les espèces étudiées. On présume que la voie réactionnelle faisant appel au métabolite diaquo-DACH-platine et à ses dérivés pourrait produire les dérivés activés interagissant avec l'ADN

cellulaire. Chez le chien, seulement 10 % de la dose d'oxaliplatine a été retrouvée sous forme inchangée dans l'ultrafiltrat plasmatique à la suite d'une perfusion de 1,5 heure. Quatre principaux métabolites ont été observés dans l'ultrafiltrat plasmatique, dont le monochloro-DACH-platine et le dichloro-DACH-platine. Deux heures après la perfusion, la radioactivité dans l'ultrafiltrat plasmatique était en grande partie répartie entre 2 dérivés inconnus. Quatre métabolites principaux et au moins 7 mineurs étaient présents dans l'urine, la fraction libre du dérivé DACH formant la plus grande proportion.

Excrétion

Chez le chien et le lapin, l'oxaliplatine et le platine total ont été principalement éliminés par les reins. À la suite de l'administration d'oxaliplatine, approximativement 70 % de la dose totale a été éliminée dans les 24 heures. La phase terminale de l'excrétion était lente, témoignant d'une fixation irréversible des produits radiomarqués aux composants cellulaires. Chez le chien, après l'administration par voie i.v. de 3,6 mg/kg (72 mg/m²) d'oxaliplatine tritié, le taux d'excrétion globale durant une période de 7 jours a été de 76,5 %, l'élimination fécale représentant de 5 à 6 % de la dose. On ne dispose d'aucune donnée sur l'excrétion de l'oxaliplatine dans le lait maternel, tant chez l'animal que chez l'être humain.

TOXICOLOGIE

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 26 ci-dessous présente un résumé des DL₁₀ établies pour les diverses préparations d'oxaliplatine.

Tableau 26 – 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 suivant.

Tableau 27 – Études portant sur l'administration de doses répétées

Espèce animale/ souche	Nombre/ groupe posolo- gique	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.
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	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

		28 jours; 3 cycles; total : 84 jours		hypoplasie et une atrophie des testicules, une dégénérescence légère ou modérée des tubes proximaux et une pancréatite.
Chien/ Beagle	3 M 3 F	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

Études de toxicité génétique

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).

Études sur la reproduction et la tératologie

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'ELOXATIN. Toutefois, comme les effets génotoxiques d'ELOXATIN 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 ≥ 150 mg/m² 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/m²). 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/m² 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/m² 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/m²) 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/m²) 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/m²; 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/m². Les animaux du groupe ayant reçu 70 mg/m² n'ont pas subi d'ECG après l'administration de la dose. Cette dose s'approche de celle de 85 mg/m² homologuée chez l'être humain. Deux des 6 animaux (doses de 70 et 150 mg/m²) sont morts et 3 autres ont été sacrifiés en raison de la morbidité. La mort a été imputée à une diarrhée grave 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 ≥ 150 mg/m² 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'elle est administrée à des doses ≥ 130 mg/m² (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). 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'ELOXATIN homologuée est de 85 mg/m² administrés toutes les 2 semaines, en association avec le 5-FU/LV (voir la section 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.

RÉFÉRENCES

1. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. *JAMA* 1985;253(11):1590-2.
2. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling. Cytotoxic and Hazardous Drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(95):1033-49.
3. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, *et al.* A Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New Engl J Med* 2004;350(23):2343-51.
4. de Gramont A, Boni C, Navarro M, *et al.* Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. Article présenté à la 41^e réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncology; 13 au 17 mai 2005; Orlando, Floride. Résumé 3501.
5. de Gramont A, Figer A, Seymour M, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
6. De Lemos ML, Walisser S. Management of extravasation of oxaliplatin. *J Oncol Pharm Practice* 2005;11:159-62.
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
8. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, Hutchins RR, Bhattacharya S, Davidson BR. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007;31(2):353-64.
9. Oncology Nursing Society Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines. Module II - Recommendations of Nursing Practice in the Acute Care Setting. ONS 1988; 2-14.
10. Oncology Nursing Society Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, Pa: ONS 1999:32-41.
11. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. *Am J Hosp Pharm* 1986;43(5):1193-204.

12. Pinedo D, Farheen S, Shah P. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Associated with Oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5320-21.
13. Rothenberg ML, Oza AM, Begelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, *et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-69.
14. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2004;15(3):460-6.
15. Shouten van der Velden AP, Punt CJA, Van Krieken JHJ, Derleyn VA, Ruers TJM. Hepatic veno-occlusive disease after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with oxaliplatin. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;10:1-3.
16. Skelton MR, Goldberg RM, O'Neil BHA. Case of oxaliplatin-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6(5):386-8.
17. Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, *et al.* Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(15):3202-4.
18. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, *et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(13):2065-72.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ELOXATIN®

Oxaliplatine pour injection
Poudre lyophilisée pour injection
Flacon de 50 mg
Flacon de 100 mg

Oxaliplatine pour injection
Solution pour injection
5 mg/mL

Norme-fabricant

- si vous allaitez; ou
- si vous êtes enceinte.

Ingrédient actif :

- oxaliplatine

Ingrédients non médicinaux :

- dans la poudre lyophilisée : lactose
- dans la solution aqueuse : eau pour injection

Formes posologiques :

ELOXATIN est offert sous 2 formes posologiques :

- en poudre pour injection : flacon de 50 mg et de 100 mg;
- en solution pour injection dosée à 5 mg/mL : flacons de 10 mL, de 20 mL et de 40 mL

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

ELOXATIN est un médicament utilisé en association avec 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;
- du cancer colorectal métastatique.

Effets de ce médicament :

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

ELOXATIN se fixe au matériel génétique des cellules et empêche les cellules cancéreuses de se reproduire et finit par les détruire.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser ELOXATIN dans les situations suivantes :

- si vous êtes allergique à l'oxaliplatine, à d'autres produits renfermant un platine ou à l'un des composants du produit (se reporter à la section **Ingrédients non médicinaux**);
- si vous êtes atteint d'insuffisance rénale grave;

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

ELOXATIN doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des agents chimiothérapeutiques contre le cancer.

ELOXATIN peut causer des réactions allergiques graves, des troubles du foie, une diminution de la production des globules sanguins, des complications potentiellement mortelles dues à des infections, une neuropathie (lésions des nerfs) et des troubles respiratoires (maladie pulmonaire interstitielle pouvant se révéler mortelle).

ELOXATIN pourrait aussi causer les effets indésirables suivants, qui peuvent mettre la vie en danger : battements cardiaques irréguliers, ulcères intestinaux, saignements ou perforations (trous dans la paroi de l'intestin) ou réduction du débit sanguin dans les intestins ainsi que des troubles musculaires indésirables.

AVANT de commencer votre traitement par ELOXATIN, parlez à votre médecin :

- si vous avez déjà présenté une réaction inhabituelle ou allergique à ELOXATIN, à des produits contenant du platine ou à tout autre médicament;
- si vous prenez d'autres médicaments;
- si vous n'avez pas pris la prémédication comme on vous l'avait indiqué;
- si vous souffrez d'une maladie rénale;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- 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 médecin. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent un traitement par ELOXATIN et jusqu'à 6 mois après avoir terminé leur traitement; ou

- si vous allaitez.

Votre médecin devra régulièrement procéder à des analyses de votre sang pendant que vous recevrez ce médicament.

Des lésions des nerfs (neuropathie) peuvent survenir lors d'un traitement par ELOXATIN (se reporter à la section **Effets secondaires et mesures à prendre**). L'exposition au froid peut déclencher cet effet secondaire. 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.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie

ELOXATIN peut causer des étourdissements, d'autres troubles neurologiques 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 quel effet ce médicament a sur vous.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

ELOXATIN peut interagir avec la warfarine (un médicament qui sert à prévenir la formation de caillots dans le sang).

Consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre quelque médicament que ce soit, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance, de médicaments en vente libre ou de produits naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comme chaque patient est unique, votre médecin établira la dose d'ELOXATIN qui vous convient et la fréquence à laquelle ce médicament doit vous être administré.

ELOXATIN est un médicament injectable administré par perfusion intraveineuse (injection lente dans une veine), toutes les 2 semaines, en association avec la leucovorine et le 5-fluorouracile (5-FU).

Il se peut que l'administration d'ELOXATIN soit précédée de la prise d'un autre médicament. Cette prémédication a pour but de diminuer les nausées associées au traitement. Votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien vous diront 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 médecin avant qu'on vous administre ELOXATIN. Assurez-vous de respecter tous vos rendez-vous.

Surdose :

En cas de surdosage, il se peut que les effets secondaires soient plus importants.

Si vous croyez avoir reçu une trop forte dose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ce médicament doit être administré à intervalles fixes. Pour savoir ce qu'il faut faire si vous manquez une dose, communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments employés en chimiothérapie, ELOXATIN peut causer des effets secondaires.

La plupart des effets indésirables liés à l'emploi d'ELOXATIN peuvent être traités, mais il arrive parfois qu'on doive interrompre le traitement.

Effets secondaires courants

- Nausées, diarrhée, vomissements, modification du goût
- Fatigue
- Stomatite (plaies dans la bouche)
- Douleur au point d'injection
- Douleur articulaire
- Saignement de nez
- Troubles respiratoires
- Hoquet
- Hypertension (haute pression)
- Neuropathie : ce trouble est caractérisé par des lésions des nerfs pouvant causer des picotements ou un

engourdissement des pieds et des mains, une faiblesse musculaire ou d'autres sensations anormales.

L'exposition au froid est l'un des principaux déclencheurs de la neuropathie. Le fait de toucher des objets froids ou gelés, de consommer des boissons ou des aliments froids et de respirer de l'air froid peut provoquer ces sensations nerveuses déplaisantes (se reporter à la section **Mises en garde et précautions**).

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. Même si cette sensation peut vous faire peur, elle ne nuit pas réellement à la respiration. Ce symptôme disparaît habituellement de lui-même, en quelques minutes.

Les personnes qui souffrent de neuropathie présentent parfois des symptômes plus inconfortables, qui peuvent nuire à leurs activités quotidiennes, par exemple :

- écrire;
- boutonner leurs vêtements;
- avaler;
- marcher; et
- ramasser des objets.

Un grand nombre des symptômes associés à la neuropathie sont temporaires, mais certains peuvent demeurer présents pendant une longue période.

- **Neutropénie** : il s'agit d'une diminution anormale du nombre de neutrophiles, une sorte de globules blancs qui vous protègent contre les infections. Donc, si vous souffrez de neutropénie, vous courez un risque plus élevé d'avoir une infection, laquelle peut mettre votre vie en danger. Toutefois, la plupart des gens qui reçoivent ELOXATIN ne contractent pas d'infections, même lorsqu'ils ont une neutropénie.
- **Thrombopénie** : il s'agit d'une diminution anormale du nombre de plaquettes. Ces cellules jouent un rôle important dans la coagulation du sang. Ainsi, les personnes qui ont moins de plaquettes peuvent avoir davantage tendance à saigner.
- **Anémie** : il s'agit d'une diminution anormale du nombre de globules rouges. Les personnes qui souffrent d'anémie peuvent se sentir plus fatiguées que d'habitude.

Votre médecin vérifiera régulièrement le nombre de vos plaquettes, de vos globules blancs et de vos globules rouges et vous avertira si l'un d'eux diminue.

Autres effets secondaires possibles :

- constipation;
- douleurs à l'estomac;
- perte d'appétit;
- perte de cheveux;
- brève perte de vision réversible;
- thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une veine profonde);
- maladie pulmonaire interstitielle (symptômes respiratoires tels qu'une respiration rapide et l'essoufflement).

Si vous avez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Vomissements ou diarrhée persistants		√	
Toux persistante		√	
Fièvre ou signes d'infection, comme de la rougeur ou de l'enflure au point d'injection, une toux entraînant l'expulsion de mucus ou un mal de gorge		√	
Réactions allergiques, comme de la difficulté à respirer, un serrement dans la gorge, une éruption cutanée, de l'urticaire ou une enflure des lèvres ou de la langue		√	
Symptômes de neuropathie qui nuisent à vos activités quotidiennes		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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		√	
Fréquence inconnue			
Insuffisance rénale (avec des symptômes tels que : difficulté à respirer, faiblesse, fatigue, diminution du volume urinaire), 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.		√	
Battements cardiaques irréguliers, étourdissements ou évanouissement		√	
Douleur musculaire et œdème avec faiblesse, fièvre et urines foncées		√	
Maux de ventre, nausées, vomissements, selles noires ou colorées de rouge		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Coagulation intravasculaire disséminée (qui peut mettre la vie en danger), avec des symptômes tels que : 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.		√	

Cette liste d'effets secondaires graves n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ELOXATIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservé les flacons de solution pour injection intacts à une température de 25 °C (écarts permis de 15 à 30 °C) dans leur emballage d'origine. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Conservé les flacons de poudre pour injection intacts à une température comprise entre 15 et 30 °C dans leur emballage d'origine. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada

Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au:
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Votre médecin, votre pharmacien et votre infirmière demeurent les meilleures personnes-ressources pour répondre à vos questions au sujet de votre maladie et de votre traitement. Si vous avez d'autres questions ou préoccupations, n'hésitez pas à leur en faire part.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse Internet suivante : www.sanofi.ca ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 13 mars 2015