

MONOGRAPHIE

PrXELODA®

Comprimés de capécitabine

Comprimés à 150 mg et à 500 mg

Norme du fabricant

Antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8

Date de révision :
le 2 juillet 2019

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 227208

© Copyright 1998-2019, Hoffmann-La Roche Limitée
XELODA® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

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
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	32
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	36
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
TOXICOLOGIE	47
RÉFÉRENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

PrXELODA®
Comprimés de capécitabine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 150 mg et à 500 mg	Ingrédients non médicinaux (ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de titane, oxydes de fer (jaune et rouge), stéarate de magnésium, talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Avertissement : XELODA (capécitabine) est un médicament puissant qui doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie anticancéreuse.

XELODA (capécitabine) est indiqué dans les cas suivants :

Cancer colorectal

Monothérapie

- XELODA (capécitabine) est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes).
- XELODA est aussi indiqué dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique.

Traitement d'association

XELODA en association avec l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement du cancer colorectal métastatique après l'échec d'une chimiothérapie d'association contenant de l'irinotécan.

Dans le traitement de deuxième intention du cancer métastatique, des analyses de sous-groupes portant sur la survie sans progression et la survie globale en fonction de l'âge laissent entendre que l'association de XELODA et d'oxaliplatine serait moins efficace chez les patients de plus de 65 ans. Les études cliniques évoquent une hausse de l'incidence de manifestations indésirables. Voir **ÉTUDES CLINIQUES** ainsi que **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Cancer du sein

Monothérapie

XELODA est également indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'un traitement standard comprenant un taxane, à moins d'une contre-indication clinique au traitement par un taxane.

Traitement d'association

XELODA est indiqué en association avec le docétaxel dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'un traitement contenant une anthracycline.

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de XELODA chez des personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la capécitabine, au 5-fluoro-uracile, à tout autre ingrédient du médicament ou élément du contenant. Pour une liste complète, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine calculée inférieure à 30 ml/min ou 0,5 ml/s). Contre-indiqué chez les patients qui présentent une absence complète connue d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS/Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et Surveillance et épreuves de laboratoire).
- En raison d'une interaction médicamenteuse potentiellement mortelle, XELODA ne doit pas être administré en concomitance avec la sorivudine¹ ni aucun de ses analogues chimiques, notamment la brivudine.

Si l'un des agents d'un traitement d'association est contre-indiqué, l'agent en question doit être éliminé.

¹ La commercialisation de la sorivudine et de ses analogues chimiques, telle la brivudine, n'est pas autorisée au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'insuffisance rénale aiguë secondaire à la déshydratation est potentiellement mortelle. En cas de déshydratation de grade 2 (ou plus), interrompre immédiatement le traitement par XELODA et corriger la déshydratation (voir Système endocrinien et métabolisme – Déshydratation, ci-dessous).
- Comme pour d'autres fluoropyrimidines, des cas de mort subite imputables à une cardiotoxicité ont été observés avec la prise de XELODA (voir Appareil cardiovasculaire, ci-dessous).
- XELODA peut provoquer des réactions cutanées sévères, notamment le syndrome d'érythème palmoplantaire, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. En présence d'une manifestation de grade 2 (ou plus), interrompre immédiatement l'administration de XELODA (voir Système immunitaire et Peau, ci-dessous).
- De sévères effets toxiques imprévus (par. ex. stomatite, diarrhée, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité) associés au 5-FU ont été attribués à un déficit en DPD, une enzyme liée à la dégradation en fluoro-uracile. Des décès ont été signalés. Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles (voir Système endocrinien et métabolisme – déficit en DPD, ci-dessous).
- Une altération des paramètres de coagulation ou des saignements ont été signalés chez des patients prenant XELODA en association avec des anticoagulants coumariniques, dont la warfarine. Surveiller régulièrement les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques en association avec XELODA, afin de détecter les altérations des paramètres de coagulation (temps de Quick ou rapport normalisé international [RNI]) et d'ajuster la dose d'anticoagulant en conséquence (voir Hématologie, ci-dessous).

Généralités

En cas de toxicité du traitement, l'administration de XELODA doit être interrompue jusqu'à la disparition ou à la régression des effets toxiques suivants, lorsqu'ils surviennent à un grade de 2 ou plus : diarrhée, syndrome d'érythème palmoplantaire, nausées, hyperbilirubinémie, vomissements ou stomatite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il importe de renseigner les patients et les personnes qui les soignent des effets indésirables connus de XELODA, surtout la diarrhée, les nausées, les vomissements, la stomatite et le syndrome d'érythème palmoplantaire. La fréquence de l'administration de XELODA par voie orale permet d'ajuster la dose spécifique du patient au cours du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La plupart des réactions indésirables sont réversibles et ne nécessitent pas l'abandon du traitement, mais des doses peuvent être omises ou réduites (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients doivent apprendre à détecter et à signaler les signes de toxicité de grade 2 couramment associés au traitement par XELODA (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Si XELODA est prescrit en association avec le docétaxel, les patients et les personnes qui les soignent doivent être informés des effets indésirables connus de cette association (voir le tableau 11).

Diarrhée : on doit aviser les patients qui éprouvent une diarrhée de grade 2 (augmentation de 4 à 6 défécations par jour ou selles nocturnes) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre XELODA. Les antidiarrhéiques standard (p. ex. lopéramide) s'imposent pour le traitement symptomatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées : on doit aviser les patients qui éprouvent des nausées de grade 2 (ingestion de nourriture réduite de façon marquée, mais possibilité de manger par moments) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre XELODA. L'administration d'agents antinauséux standard s'impose pour la maîtrise des symptômes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Vomissements : on doit aviser les patients qui éprouvent des vomissements de grade 2 (2 à 5 épisodes en 24 heures) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre XELODA. L'administration d'antiémétiques standard s'impose pour la maîtrise des symptômes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Syndrome d'érythème palmoplantaire : les patients qui présentent un syndrome d'érythème palmoplantaire de grade 2 ou plus (enflure et érythème douloureux des mains ou des pieds, ou gêne au niveau des mains ou des pieds perturbant les activités quotidiennes) doivent être avertis de cesser immédiatement la prise de XELODA.

Stomatite : on doit aviser les patients qui présentent une stomatite de grade 2 (ulcères, œdème ou érythème douloureux, mais possibilité de manger) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre XELODA. Un traitement symptomatique doit être prescrit (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

XELODA a une influence modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Les patients doivent être avisés de faire preuve de prudence en conduisant ou en utilisant des machines s'ils présentent des réactions indésirables au médicament (RIM) telles que le vertige, la fatigue et/ou la nausée durant le traitement par XELODA.

Carcinogénèse et mutagenèse

Même si aucune donnée sur la capécitabine administrée à des souris lors d'une étude de 2 ans sur la cancérogenèse n'a révélé d'effet oncogène, la capécitabine (de même que d'autres analogues nucléosidiques tels que le 5-FU) était clastogène *in vitro* dans des lymphocytes humains. Par ailleurs, une tendance positive a été observée *in vivo* lors du test sur les micronoyaux de souris (voir TOXICOLOGIE, Études sur le pouvoir cancérogène, Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique).

On doit aviser les femmes fertiles d'éviter la grossesse pendant leur traitement par XELODA (voir Populations particulières, ci-dessous) et leur fournir les conseils appropriés si elles

n'utilisent pas de méthode contraceptive. Il est déconseillé aux hommes d'engendrer un enfant pendant leur traitement.

Appareil cardiovasculaire

Le spectre des effets cardiotoxiques observés avec XELODA est semblable à celui observé avec les autres fluoropyrimidines. Ces effets comprennent l'infarctus du myocarde, l'angine, les arythmies, l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque et des changements électrocardiographiques. Ces manifestations indésirables peuvent survenir plus souvent chez les patients qui ont des antécédents de coronaropathie. Aucune analyse approfondie de l'allongement de l'intervalle QT avec XELODA n'a été menée.

Système endocrinien et métabolisme

Déshydratation

La déshydratation doit être prévenue ou corrigée dès le départ. Les patients atteints d'anorexie, d'asthénie, de nausée, de vomissements ou de diarrhée peuvent se déshydrater rapidement. Si une déshydratation de grade 2 (ou plus) apparaît, il faut interrompre immédiatement le traitement par XELODA et corriger la déshydratation². Le traitement ne doit pas être repris tant que le patient n'est pas réhydraté et que les facteurs déclenchants n'ont pas été corrigés ou maîtrisés. La dose doit être ajustée au besoin en fonction de la manifestation indésirable déclenchante (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La déshydratation risque de causer une insuffisance rénale aiguë, surtout en présence d'une atteinte préexistante de la fonction rénale ou si la capécitabine est administrée en association avec des agents que l'on sait néphrotoxiques. Une issue mortelle de l'insuffisance rénale a été signalée dans de tels cas (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Les patients porteurs de certaines mutations homozygotes ou de certaines mutations hétérozygotes composites dans le locus du gène DPYD qui provoque une absence complète ou quasi-complète d'activité de la DPD courent un risque maximal de réaction indésirable sévère causée par le fluoro-uracile potentiellement mortelle ou mortelle et ne devraient pas recevoir XELODA. Aucune dose ne s'est avérée sécuritaire chez les patients qui présentent une absence complète d'activité de la DPD (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les patients portant certaines variantes hétérozygotes du gène DPYD (par ex. variante DPYD*2A) qui peuvent causer un déficit partiel en DPD courent un risque plus élevé de toxicité sévère en cas de traitement à la capécitabine. Dans le cas des patients qui présentent un déficit partiel en DPD et chez lesquels on considère que les bienfaits de XELODA l'emportent sur les risques (en tenant compte de la pertinence d'un schéma chimiothérapeutique alternatif sans fluoropyrimidine), le traitement doit faire l'objet d'une extrême prudence, avec, au départ, une réduction substantielle de la dose, puis une surveillance fréquente et des ajustements de la dose en fonction de la toxicité.

Il faut envisager d'effectuer des tests de dépistage du déficit en DPD avant l'instauration du

² L'INCC définit une déshydratation de grade 2 comme l'administration de solutés i.v. indiquée pendant moins de 24 heures, tandis qu'une déshydratation de grade 3 est définie comme une administration de solutés i.v. indiquée pendant 24 heures ou plus; une déshydratation de grade 4 est définie par la survenue de conséquences menaçant le pronostic vital (p. ex. collapsus circulatoire) et une déshydratation de grade 5 consiste en un décès.

traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles.

Chez les patients qui présentent un déficit en DPD non établi et qui reçoivent de la capécitabine, de même que chez les patients pour qui le résultat du dépistage de variations particulières du gène DPYD est négatif, il peut se produire des toxicités potentiellement mortelles se manifestant comme un surdosage aigu. En cas de toxicité aiguë de grade 2 à 4, le traitement doit être arrêté immédiatement. Il faut envisager l'abandon permanent en fonction de l'évaluation clinique de la survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil digestif

Diarrhée

XELODA provoque très fréquemment une diarrhée, parfois sévère. Une diarrhée sévère exige une surveillance attentive et l'administration de suppléments hydro-électrolytiques en cas de déshydratation (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Une diarrhée de grade 2 (ou plus) commande d'arrêter immédiatement l'administration de XELODA, jusqu'à ce que la diarrhée disparaisse ou régresse au grade 1³. En fonction de la situation médicale, administrer le plus tôt possible un antidiarrhéique standard (p. ex. loperamide). La dose sera réduite au besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des cas d'entérocolite nécrosante (typhlite) ont été signalés.

Hématologie

Chez les 251 patientes atteintes de cancer du sein métastatique qui ont reçu XELODA en association avec le docétaxel, 68 %, 2,8 % et 9,6 % ont présenté, respectivement, une neutropénie, une thrombopénie et une anémie de grade 3 ou 4.

Parmi les 875 patients ayant un cancer colorectal ou mammaire métastatique qui ont reçu XELODA en monothérapie, 3,2 %, 1,7 % et 2,4 % des patients ont présenté, respectivement, une neutropénie, une thrombopénie et une baisse de l'hémoglobininémie de grade 3 ou 4.

Les patients dont, initialement, la numération de neutrophiles est inférieure à $1,5 \times 10^9/l$ ou la numération de plaquettaire est inférieure à $100 \times 10^9/l$ ne peuvent pas recevoir XELODA (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hématologie).

Des modifications des paramètres de la coagulation ou des hémorragies ont été signalées chez des patients qui prenaient XELODA en association avec des dérivés de la coumarine tels que la warfarine. Ces manifestations sont survenues après plusieurs jours et jusqu'à plusieurs mois après l'instauration du traitement par XELODA; dans quelques cas, dans le mois suivant l'arrêt de la prise de XELODA. Les patients en question présentaient ou non des métastases hépatiques (voir Surveillance et épreuves de laboratoire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES,

³ L'Institut national du cancer du Canada (INCC) définit une diarrhée de grade 1 comme un accroissement de la fréquence des défécations inférieur à 4 par jour comparativement à l'état usuel ou des évacuations de la stomie légèrement plus abondantes que d'habitude, tandis qu'une diarrhée de grade 2 consiste en une augmentation de 4 à 6 défécations par jour ou des selles nocturnes; le grade 3 consiste en une augmentation de 7 à 9 défécations par jour ou de l'incontinence avec malabsorption; le grade 4 est défini comme une augmentation de 10 selles par jour, une diarrhée visiblement sanguinolente ou le besoin d'un soutien parentéral. La diarrhée de grade 5 consiste en un décès.

Anticoagulants coumariniques).

Fonction hépatique et biliaire

Insuffisance hépatique

L'administration de XELODA en présence d'insuffisance hépatique doit être surveillée attentivement (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Par ailleurs, on ignore l'effet sur le sort de XELODA que pourraient avoir une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance hépatique n'étant pas causée par des métastases.

Hyperbilirubinémie

Chez les 251 patientes atteintes de cancer du sein métastatique qui ont reçu XELODA en association avec le docétaxel, une hyperbilirubinémie de grades 3 et 4 est survenue chez 6,8 % (n = 17) et 2 % (n = 5) des patientes, respectivement.

Chez les 875 patients atteints de cancer colorectal ou mammaire métastatique recevant XELODA en monothérapie, on a noté une hyperbilirubinémie de grade 3 chez 133 patients (15,2 %) et une hyperbilirubinémie de grade 4 chez 34 patients (3,9 %). S'il y a une hausse de la bilirubine de grade 2, 3 ou 4[†], on doit arrêter immédiatement l'administration de XELODA jusqu'à ce que l'hyperbilirubinémie disparaisse ou régresse au grade 1. Après une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4, les doses de XELODA doivent être réduites (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système immunitaire

XELODA peut causer des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Mettre fin au traitement par XELODA s'il y a possibilité qu'une réaction cutanée grave résulte du traitement par XELODA.

Des toxicités sévères imprévues et potentiellement mortelles, dont la neutropénie, entraînant des infections locales fatales, ont été observées dans de rares cas après une exposition à XELODA.

Système nerveux

De rares cas de leucoencéphalopathie, comme réaction indésirable au médicament, ont été signalés après la commercialisation du produit.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée de 30 à 50 ml/min [formule de Cockcroft et Gault])^{*} au départ, on recommande de commencer à 75 % de la posologie initiale de XELODA, qu'il soit utilisé seul ou en association avec le docétaxel. Surveiller attentivement le patient et arrêter rapidement le traitement si une manifestation de grade 2, 3 ou 4 survient, puis ajuster la posologie conformément au tableau 18 de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsque XELODA est administré à des patients ayant une insuffisance rénale. Comme pour le 5-FU, l'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 liées au traitement est plus élevée dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée de 30-50 ml/min).

Peau

Syndrome d'érythème palmoplantaire

Ce syndrome (érythrodysesthésie palmoplantaire, érythème des extrémités causé par la chimiothérapie, syndrome main-pied) est un effet toxique cutané pouvant survenir chez les patients traités par XELODA, en monothérapie ou en association. Un syndrome d'érythème palmoplantaire persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient, ce qui peut nuire à son identification. Chez les patients atteints de cancer métastatique recevant XELODA en monothérapie, le délai médian avant la survenue était de 79 jours (écart de 11 à 360 jours), avec une gravité allant du grade 1 à 3*. En cas de syndrome palmoplantaire de grade 2 ou 3, interrompre l'administration de XELODA jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou régressent au grade 1. Après un syndrome d'érythème palmoplantaire de grade 3, la dose subséquente de XELODA doit être réduite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Quant à l'association XELODA-docétaxel, le syndrome d'érythème palmoplantaire était plus fréquent chez les patients sous association que chez ceux sous monothérapie par le docétaxel (63 % vs 8 %).

Populations particulières

Femmes et hommes fertiles

Fertilité

Compte tenu des preuves réunies à la suite d'études animales, XELODA peut affecter la fertilité chez les femmes et les hommes fertiles (voir TOXICOLOGIE).

Femmes

On doit aviser les femmes fertiles d'éviter la grossesse pendant leur traitement par XELODA et leur fournir les conseils appropriés si elles n'utilisent pas de méthode contraceptive. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par XELODA et durant 6 mois après l'administration de la dernière dose. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend XELODA, il faut lui expliquer les risques possibles pour le fœtus. Le test de grossesse est recommandé pour les femmes fertiles avant l'instauration du traitement par XELODA (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

Hommes

Compte tenu des résultats relatifs à la toxicité génétique, les patients aux partenaires fertiles doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et pour 3 mois, suite à l'administration de la dernière dose de XELODA.

Femmes enceintes : aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été effectuée chez les femmes enceintes utilisant XELODA. Si le médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte lors de l'administration du médicament, le patient doit être évalué en termes de risque potentiel encouru par le fœtus (voir Carcinogenèse et mutagenèse plus haut). Il a été constaté que XELODA est tératogène et embryocide chez les souris et chez les singes (voir TOXICOLOGIE).

Lactation : aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'effet de XELODA sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel humain. Au cours d'une étude dans laquelle on a administré une dose orale unique de capécitabine à des souris en lactation, on a constaté qu'une grande partie des métabolites de la capécitabine passaient dans le lait. Comme les nourrissons courent de graves risques de réactions indésirables, il est recommandé d'arrêter l'allaitement lors du traitement par XELODA et durant deux semaines après l'administration de la dernière dose.

Hommes : d'après les études de toxicité génétique, les patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par XELODA et durant 3 mois après l'administration de la dernière dose.

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de XELODA chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées

XELODA en association avec le docétaxel : une analyse des données d'innocuité a démontré que, comparativement aux personnes de moins de 60 ans, celles de 60 ans ou plus présentaient une plus forte incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 liées au traitement, de manifestations indésirables graves liées au traitement et d'abandons prématurés du traitement à cause de manifestations indésirables. L'incidence de stomatite de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les personnes de 60 à 70 ans (30 %) que dans la population générale (13 %) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

XELODA en association avec l'oxaliplatine : en deuxième intention, des analyses de sous-groupe sur la survie sans progression (population admissible) et la survie globale (population en intention de traiter) selon l'âge ont laissé entendre que XELOX serait moins efficace que FOLFOX-4 chez les patients âgés de 65 ans et plus (rapport des risques instantanés de 1,32 [IC à 95 % : 0,98-1,78] et de 1,34 [IC à 95 % : 1,00-1,80], respectivement). Il est conseillé aux médecins d'évaluer les risques en fonction des bienfaits chez de telles personnes.

Dans le cadre du traitement de deuxième intention, une analyse des données sur l'innocuité chez les patients âgés de 65 ans et plus a révélé une plus grande incidence de manifestations indésirables graves liées au traitement, de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 liées au traitement, de manifestations gastro-intestinales de grade 3 ou 4 (en particulier, la diarrhée), et d'abandons du traitement à l'étude. En outre, les décès survenant jusqu'à 60 jours après le début du traitement et jusqu'à 28 jours après la dernière dose étaient légèrement plus fréquents chez les personnes âgées. Il est donc conseillé de surveiller de près les patients âgés (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

Monothérapie par XELODA : les personnes de 80 ans et plus sont susceptibles de présenter une plus forte incidence de manifestations gastro-intestinales de grade 3 ou 4 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance et épreuves de laboratoire

- Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS/Déficit en DPD).

- Les patients qui prennent des dérivés de la coumarine en association avec XELODA doivent être suivis régulièrement afin que soient détectées les modifications des paramètres de la coagulation (temps de Quick ou RNI) et que la dose d'anticoagulant soit ajustée en conséquence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques).
- Il est conseillé de surveiller de près les patients âgés de 60 et plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).
- Surveiller les symptômes de déshydratation en cas de diarrhée sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif ainsi que Système endocrinien et métabolisme).
- Surveiller de près l'administration de XELODA en présence d'insuffisance hépatique ou rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).
- Les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Lignes directrices d'ajustement posologique).
- Le test de grossesse est recommandé pour les femmes fertiles avant l'instauration du traitement par XELODA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Populations particulières).
- Les patients recevant de la phénytoïne en concomitance avec XELODA doivent être surveillés régulièrement pour déceler toute augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne (voir Interactions médicamenteuses).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables du médicament (RIM) dont le lien avec l'administration de XELODA a été jugé possible, probable ou lointain par l'investigateur ont été recensées lors d'études cliniques sur XELODA en monothérapie (traitement adjuvant du cancer du côlon, cancer colorectal métastatique et cancer du sein métastatique), en association avec le docétaxel (cancer du sein métastatique) ou en association avec l'oxaliplatine (cancer colorectal métastatique).

Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques

Cancer colorectal, monothérapie

Traitement adjuvant du cancer du côlon

Les données d'innocuité de la monothérapie par XELODA sont tirées d'un essai de phase III sur le traitement adjuvant dans le cancer du côlon (995 patients traités par XELODA et 974 traités par le 5-FU/LV i.v.). Dans cet essai, les manifestations indésirables attribuables au traitement les plus souvent signalées ($\geq 10\%$) avec XELODA étaient les troubles gastro-intestinaux, en particulier la diarrhée, la stomatite, les nausées, les vomissements, le syndrome d'érythème palmoplantaire, la fatigue et la léthargie. Les effets indésirables les plus souvent signalés ($\geq 5\%$) dans cet essai sont présentés au tableau suivant (tableau 1).

Tableau 1 Résumé des RIM signalées chez $\geq 5\%$ des patients atteints de cancer du côlon recevant un traitement adjuvant par XELODA en monothérapie ou par 5-FU/LV i.v.

Manifestation indésirable	XELODA 1 250 mg/m ² 2 fois par jour (n = 995)		5-FU/LV i.v.* (n = 974)	
	Total %	Grade 3/4 %	Total %	Grade 3/4 %
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	46	11	64	13
Stomatite	22	2	60	14
Nausées	33	2	47	2
Vomissements	14	2	20	1
Douleur abdominale	10	2	13	1
Constipation	6	-	7	< 1
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	6	< 1	5	< 1
Dyspepsie	5	< 1	4	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutané				
Syndrome d'érythème palmoplantaire**	60	17	9	< 1
Alopécie	6	-	22	< 1
Éruption cutanée	6	-	8	-
Érythème	6	1	5	< 1
Organisme entier				
Fatigue	15	< 1	15	1
Léthargie	10	< 1	9	< 1
Asthénie	9	< 1	9	1
Pyrexie	4	< 1	6	< 1
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	6	-	9	-
Étourdissements	5	< 1	4	-
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Anorexie	9	< 1	10	< 1
Troubles oculaires				
Conjonctivite	5	< 1	5	< 1
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Neutropénie	2	< 1	8	5

* Protocole Mayo

** D'après l'expérience accumulée suivant la commercialisation du médicament, un syndrome d'érythème palmoplantaire persistant ou sévère (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le tableau 2 montre les anomalies des épreuves de laboratoire observées chez 995 patients, indépendamment du lien avec la prise de XELODA, dans le traitement adjuvant du cancer du côlon.

Tableau 2 Anomalies des épreuves de laboratoire^a : XELODA en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du côlon

Paramètre	XELODA 1 250 mg/m ² 2 fois par jour en intermittence N = 995			
	Anomalie de grade 3 / 4 (%)	Aggravation par rapport aux valeurs initiales, quel que soit le grade (%)	Aggravation de 1 ou 2 grades par rapport aux valeurs initiales (%)	Aggravation de 3 ou 4 grades par rapport aux valeurs initiales (%)
Taux accru d'ALT (SGPT)	1,6	27,2	25,9	1,3
Taux accru d'AST (SGOT)	0,7	28,7	28	0,7
Taux accru de phosphatase alcaline	0,1	26,0	25,9	0,1
Taux accru de calcium	1,1	5,2	4,8	0,4
Taux réduit de calcium	2,3	13,2	12,4	0,8
Taux réduit de granulocytes	0,3	2,0	1,7	0,3
Taux réduit d'hémoglobine	1,1	27,8	27,7	0,1
Taux réduit de lymphocytes	13	51,3	49,2	2,1
Taux réduit de neutrophiles	2,2	30,3	28,4	1,9
Taux réduit de neutrophiles/granulocytes	2,4	31,0	28,9	2,1
Taux réduit de plaquettes	1,0	17,3	16,8	0,5
Taux réduit de potassium	0,3	19,9	19,7	0,2
Taux accru de créatinine sérique	0,1	13,8	13,8	0
Taux réduit de sodium	0,4	17,5	17,1	0,4
Taux accru de bilirubine	20	50,3	31,7	18,6

* Incidence d'anomalies des globules blancs de grade 3/4 de 1,3 % dans le groupe XELODA et de 4,9 % dans le groupe 5-FU/LV i.v.

^a Les anomalies des épreuves de laboratoire ont été classées selon les critères de toxicité courants de l'INCC.

Cancer colorectal métastatique

Le tableau ci-dessous (tableau 3) présente les réactions indésirables les plus fréquentes (au moins 5 %) et leur intensité, signalées comme ayant une relation (improbable, possible ou probable) avec l'administration de XELODA (capécitabine) ou du 5-FU et de la leucovorine (LV). Les taux ont été arrondis au chiffre entier le plus proche. Les données portent sur l'ensemble des essais de phase III sur le cancer colorectal métastatique regroupant 605 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine et 604 patients qui ont reçu du 5-FU et de la leucovorine selon le protocole Mayo (20 mg/m² de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m² de 5-FU en bolus i.v. du jour 1 au jour 5 tous les 28 jours). Le profil des manifestations indésirables du protocole Mayo (5-FU/LV) correspondait aux données publiées dans la presse médicale. Selon les données portant sur l'ensemble des cas de cancer colorectal, la durée médiane du traitement a été de 139 jours pour la capécitabine et de 140 jours pour le

protocole Mayo (5-FU/LV). Au total, 78 patients (13 %) sous capécitabine et 63 patients (11 %) sous 5-FU/LV ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables ou de maladie intercurrente.

Tableau 3 Ensemble des essais cliniques de phase III comparant XELODA en monothérapie et le 5-FU/LV dans le traitement du cancer colorectal métastatique : Pourcentage des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients

Manifestation indésirable	XELODA (n = 596)			5-FU/LV (n = 593)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système/ Manifestation indésirable	1 à 4	3	4	1 à 4	3	4
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée (totalité)	49	12	2	59	10	2
Nausées	38	3	-	47	2	-
Vomissements	23	3	-	27	3	-
Stomatite (totalité)	25	2	-	62	14	1
Douleur abdominale	17	4	-	16	2	-
Trouble de la motilité gastro-intestinale	10	-	-	11	1	-
Constipation	7	-	-	8	-	-
Gêne buccale	9	-	-	9	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Syndrome d'érythème palmoplantaire**	53	17	-	6	1	-
Dermatite	24	1	-	23	1	-
Changement de couleur de la peau	7	-	-	5	-	-
Alopécie	6	-	-	21	-	-
Organisme entier						
Fatigue/Faiblesse	32	3	-	38	3	-
Pyrexie	9	-	-	12	1	-
Troubles du système nerveux						
Paresthésie	9	-	-	5	-	-
Troubles sensoriels	6	-	-	11	-	-
Étourdissements*	5	-	-	5	-	-
Troubles métaboliques						
Perte d'appétit	20	1	-	25	2	-
Déshydratation	4	2	-	6	2	-
Troubles oculaires						
Irritation oculaire	11	-	-	8	-	-
Troubles respiratoires						
Dyspnée	6	-	-	4	-	-
Troubles cardiaques						
Œdème	5	-	-	3	-	-
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
	21	0,7	2	55	8	13
Neutropénie	20	0,5	0,5	28	0,2	0,2
Thrombopénie	80	2	0,2	82	1	0,3
Anémie	93	29	8	92	30	8
Lymphopénie						
Troubles hépatobiliaires						
Hyperbilirubinémie	49	18	5	25	3	3

- Non applicable ou non observé

Manifestation indésirable	XELODA (n = 596)			5-FU/LV (n = 593)		
Appareil ou système/ Manifestation indésirable	Grade de l'INCC					
	1 à 4	3	4	1 à 4	3	4

* Excluant le vertige

** D'après l'expérience accumulée suivant la commercialisation du médicament, un syndrome d'érythème palmoplantaire persistant ou sévère (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'ensemble des études de phase III sur le cancer colorectal métastatique, la posologie a été réduite chez 34 % des patients traités par la capécitabine et chez 42 % des patients sous 5-FU/LV. La réduction de la posologie est survenue plus tard chez les patients sous capécitabine que chez les patients sous 5-FU/LV (délai médian avant la réduction de la posologie : 76 jours et 36 jours, respectivement).

Le taux d'hospitalisation en raison de manifestations indésirables liées au traitement était de 11,6 % pour les patients sous capécitabine et de 18,0 % pour les patients sous 5-FU/LV. Les principales manifestations indésirables liées au traitement qui ont nécessité l'hospitalisation étaient (pour les patients sous capécitabine et les patients sous 5-FU/LV, respectivement) la diarrhée (4,2 % vs 3,7 %), la déshydratation (2,2 % vs 1,5 %) et la stomatite (0,2 % vs 3,7 %).

Cancer colorectal métastatique, traitement d'association

XELODA en association avec l'oxaliplatine

Le tableau ci-dessous (tableau 4) présente les RIM les plus fréquemment signalées ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ont reçu en deuxième intention (étude NO16967) un traitement par une association de XELODA et d'oxaliplatine (XELOX).

L'intensité des manifestations indésirables a été cotée suivant la version 3.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

Tableau 4 Résumé des RIM survenant chez $\geq 5\%$ des patients ayant reçu l'association de XELODA et d'oxaliplatine en deuxième intention dans le traitement du cancer colorectal métastatique (étude NO16967)

Appareil ou système	XELOX ^a (N = 311)		FOLFOX-4 ^b (N = 308)	
	Total	Grade 3 / 4	Total	Grade 3 / 4
Réaction indésirable	%	%	%	%
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	60	4	56	3
Diarrhée	57	20	49	5
Vomissements	43	3	34	3
Stomatite	14	< 1	30	1
Douleur abdominale	30	5	24	5
Constipation	16	2	26	3
Dyspepsie	11	< 1	7	-
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	6	< 1	6	< 1

	XELOX^a (N = 311)		FOLFOX-4^b (N = 308)	
Appareil ou système	Total	Grade 3 / 4	Total	Grade 3 / 4
Réaction indésirable	%	%	%	%
Troubles du système nerveux				
Paresthésie	33	4	32	3
Neuropathie périphérique	13	< 1	10	-
Neuropathie périphérique sensorielle	13	< 1	16	2
Dysgueusie	7	< 1	11	-
Neuropathie	12	< 1	9	< 1
Dysesthésie	10	< 1	11	2
Étourdissements	10	< 1	9	-
Céphalées	10	< 1	11	< 1
Léthargie	6	2	6	< 1
Hypoesthésie	7	< 1	6	< 1
Organisme entier et point d'administration				
Fatigue	41	7	42	9
Asthénie	19	3	18	5
Œdème périphérique	5	< 1	9	< 1
Pyrexie	21	-	23	< 1
Intolérance thermique	5	-	6	-
Frissons	3	-	6	-
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Neutropénie	18	5	48	35
Thrombopénie	13	3	17	2
Anémie	6	1	8	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Anorexie	32	4	27	2
Hypokaliémie	8	4	5	3
Déshydratation	6	3	5	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	23	4	6	< 1
Éruption cutanée	10	-	7	< 1
Alopécie	1	-	6	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	7	< 1	15	-
Dysesthésie pharyngée	11	2	4	< 1
Épistaxis	3	-	7	< 1
Dyspnée	9	1	10	2
Douleur pharyngolaryngée	3	-	5	-
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur aux extrémités	6	< 1	5	< 1
Douleur à la mâchoire	5	< 1	4	-
Dorsalgie	10	2	14	3
Myalgie	4	-	7	< 1
Épreuves de laboratoire				
Perte de poids	6	< 1	6	< 1
Troubles Affections psychiatriques				
Insomnie	7	< 1	12	-
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	4	-	6	< 1

	XELOX^a (N = 311)		FOLFOX-4^b (N = 308)	
Appareil ou système	Total	Grade 3 / 4	Total	Grade 3 / 4
Réaction indésirable	%	%	%	%
Troubles vasculaires Bouffées vasomotrices	3	-	6	-
Troubles immunitaires Hypersensibilité	2	< 1	6	4

^a XELOX : Xeloda (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivis de 7 jours de repos) et oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de 2 heures le jour 1 toutes les 3 semaines)

^b FOLFOX-4 : leucovorine (200 mg/m² en perfusion de 2 heures les jours 1 et 2 toutes les 2 semaines), 5-FU (400 mg/m² en injection bolus, 600 mg/m² en perfusion de 22 heures les jours 1 et 2 toutes les 2 semaines), et oxaliplatine (85 mg/m² en perfusion de 2 heures le jour 1 toutes les 2 semaines)

Réactions indésirables moins courantes observées au cours des essais cliniques

Des manifestations rares ou peu fréquentes, mais cliniquement pertinentes, ont été signalées chez moins de 5 % des patients atteints de cancer colorectal métastatique et recevant une association de XELODA et d'oxaliplatine (traitement de deuxième intention). Les manifestations dont le lien avec le traitement a été considéré comme au moins lointain sont énumérées ci-dessous. La fréquence de chaque manifestation de grade 3 et 4 est indiquée entre parenthèses.

Troubles gastro-intestinaux : obstruction intestinale (2 %)

Troubles du système nerveux : neuropathie périphérique motrice (< 1 %), encéphalopathie (< 1 %)

Troubles sanguins et lymphatiques : neutropénie fébrile (< 1 %), pancytopénie (< 1 %)

Troubles respiratoires : embolie pulmonaire (< 1 %), laryngospasme (< 1 %), bronchospasme (< 1 %)

Troubles vasculaires : thrombose (< 1 %), thrombose veineuse profonde (< 1 %), embolie (< 1 %)

Troubles psychiatriques : anxiété (< 1 %)

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë (< 1 %)

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique (< 1 %)

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde (< 1 %)

Cancer du sein, monothérapie

Le tableau suivant (tableau 5) résume les données d'une étude portant sur des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV qui ont reçu 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine. La durée moyenne du traitement était de 121 jours. Au total, 71 patientes (13 %) ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables ou de maladie intercurrente.

Tableau 5 XELODA en monothérapie : pourcentage des réactions indésirables survenues chez au moins 5 % des patients de l'essai de phase II sur le cancer du sein de stade IV

Appareil ou système/Manifestation indésirable	Grade de l'INCC		
	1 à 4	3	4
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	57	12	3
Nausées	53	4	-
Vomissements	37	4	-
Stomatite	24	7	-
Douleur abdominale	20	4	-
Constipation	15	1	-
Dyspepsie	8	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Syndrome d'érythème palmoplantaire*	57	11	-
Dermatite	37	1	-
Atteinte unguéale	7	-	-
Organisme entier			
Fatigue/Faiblesse	41	8	-
Pyrexie	12	1	-
Douleur aux membres	6	1	-
Troubles du système nerveux			
Paresthésie	21	1	-
Céphalées	9	1	-
Étourdissements	8	-	-
Insomnie	8	-	-
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Anorexie	23	3	-
Déshydratation	7	4	1
Troubles oculaires			
Irritation oculaire	15	-	-
Troubles musculosquelettiques			
Myalgie	9	-	-
Troubles cardiaques			
Œdème	9	1	-
Troubles hématologiques			
Neutropénie	26	2	2
Thrombopénie	24	3	1
Anémie	72	3	1
Lymphopénie	94	44	15
Troubles hépatobiliaires			
Hyperbilirubinémie	22	9	2

* D'après l'expérience accumulée suivant la commercialisation du médicament, un syndrome d'érythème palmoplantaire persistant ou sévère (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cancer du sein localement avancé ou métastatique – Association XELODA-docétaxel

Le tableau 6 résume les données de l'étude sur l'association XELODA-docétaxel dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Les patientes traitées par l'association ont reçu XELODA par voie orale à raison de 1250 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période de repos de 1 semaine (traitement intermittent) pendant au moins 6 semaines, et le docétaxel sous forme de perfusion intraveineuse de 1 heure, à raison de 75 mg/m² le premier jour d'un cycle de 3 semaines pendant au moins 6 semaines. Dans le groupe sous monothérapie, le

docétaxel était administré sous forme de perfusion intraveineuse de 1 heure, à raison de 100 mg/m² le premier jour d'un cycle de 3 semaines pendant au moins 6 semaines. La durée moyenne du traitement a été de 129 jours dans le cas de l'association et de 98 jours dans le cas de la monothérapie. En tout, 66 patientes (26 %) recevant l'association et 49 (19 %) recevant la monothérapie se sont retirées de l'étude à cause de manifestations indésirables. Ces dernières ont imposé une réduction de la dose chez 65% des patientes sous l'association et 36 % de celles sous monothérapie. Le taux d'hospitalisation pour manifestations indésirables reliées au traitement s'est élevé à 28,7 % dans le groupe traité avec l'association et à 26,3 % dans le groupe traité avec la monothérapie.

Tableau 6 Pourcentage de réactions indésirables survenues chez au moins 5 % des patients de l'étude sur l'association XELODA-docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique

Manifestation indésirable	1 250 mg/m ² de XELODA 2 fois par jour (traitement intermittent) et 75 mg/m ² de docétaxel toutes les 3 semaines (n = 251)			100 mg/m ² de docétaxel toutes les 3 semaines (n = 255)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système/ Manifestation indésirable	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles gastro-intestinaux						
Stomatite	67	17,1	0,4	43	4,7	-
Diarrhée	64	13,5	0,4	45	5,4	0,4
Nausées	43	6,4	-	35	2,0	-
Vomissements	33	3,6	0,8	22	0,8	-
Constipation	14	1,2	-	12	-	-
Douleur abdominale	14	2,0	-	9	0,8	-
Dyspepsie	12	-	-	5	0,4	-
Douleur abdominale haute	9	-	-	6	-	-
Bouche sèche	5	0,4	-	4	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Syndrome d'érythème palmoplantaire	63	24,3	-	8	1,2	-
Alopécie	41	6,0	-	42	6,7	-
Atteinte unguéale	14	2,0	-	15	-	-
Dermatite	8	-	-	9	0,8	-
Éruptions cutanées érythémateuses	8	0,4	-	4	-	-
Changement de couleur des ongles	6	-	-	4	0,4	-
Onycholyse	5	1,2	-	5	0,8	-
Prurit	2	-	-	5	-	-
Organisme entier						
Pyrexie	21	0,8	-	29	0,4	-
Asthénie	23	3,2	0,4	22	5,5	-
Fatigue	21	4,4	-	25	5,1	-
Faiblesse	13	1,2	-	9	2,0	-
Douleur aux membres	9	0,4	-	8	0,4	-
Léthargie	6	-	-	5	1,2	-
Douleur	6	-	-	2	-	-

Appareil ou système/ Manifestation indésirable	1 250 mg/m ² de XELODA 2 fois par jour (traitement intermittent) et 75 mg/m ² de docétaxel toutes les 3 semaines (n = 251)			100 mg/m ² de docétaxel toutes les 3 semaines (n = 255)		
	Grade de l'INCC					
	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles du système nerveux						
Dysgueusie	15	0,4	-	14	0,4	-
Céphalées	7	0,4	-	8	-	-
Paresthésie	11	0,4	-	15	0,8	-
Étourdissements*	9	-	-	6	0,4	-
Insomnie	4	-	-	5	0,4	-
Neuropathie périphérique	5	-	-	10	0,8	-
Hypoesthésie	4	-	-	7	0,4	-
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Anorexie	12	0,8	-	10	0,8	-
Perte d'appétit	10	-	-	4	-	-
Déshydratation	8	2,0	-	5	0,4	0,4
Troubles oculaires						
Larmoiement	12	-	-	5	-	-
Troubles musculosquelettiques						
Arthralgie	11	1,2	-	18	2,4	-
Myalgie	14	1,6	-	24	2,0	-
Douleur dorsale	7	0,8	-	6	0,8	-
Troubles cardiaques						
Œdème des membres inférieurs	14	0,8	-	12	1,2	-
Œdème non précisé	4	-	-	5	-	0,8
Œdème périphérique	4	-	-	5	0,4	-
Troubles hématologiques						
Neutropénie	17	4,8	10,8	16	2,7	11,8
Fièvre neutropénique	16	2,8	13,1	21	4,7	16,1
Anémie	13	2,8	0,8	11	3,9	-
Troubles respiratoires						
Dyspnée	7	0,8	-	9	0,4	-
Toux	6	0,4	-	9	-	-
Mal de gorge	11	1,6	-	7	0,4	-
Épistaxis	5	0,4	-	5	-	-
Infections et infestations						
Candidose orale	6	0,4	-	7	0,4	-

- Non applicable ou non observé

* Excluant le vertige

On a énuméré ci-dessous, selon le système anatomique, les manifestations indésirables considérées comme reliées à l'administration de l'association XELODA-docétaxel, qui étaient au moins vaguement pertinentes du point de vue clinique et qui sont survenues chez moins de 5 % des sujets d'après les données sur l'innocuité de 251 patientes ayant participé à un essai clinique. L'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est mentionnée entre parenthèses.

Troubles digestifs : hémorroïdes (0,39), iléus (0,3), entérocolite nécrosante (0,39), ulcère œsophagien (0,39), diarrhée hémorragique (0,80)

Organisme entier : frissons (0,39), infection au point d'injection (0,39), névralgie (0,39).

Troubles neurologiques : ataxie (0,39), syncope (1,20), perte de goût (0,80), polyneuropathie (0,39) migraine (0,39)

Troubles cardiaques : tachycardie supraventriculaire (0,39)

Troubles infectieux : septicémie neutropénique (2,39), infection des voies respiratoires inférieures sans autre précision (0,39), pharyngite (0,39), otite moyenne (0,39), septicémie (0,39), bronchopneumonie (0,39)

Troubles sanguins et lymphatiques : agranulocytose (0,39), diminution de la prothrombine (0,39)

Troubles vasculaires : hypotension (1,20), thrombophlébite et phlébite veineuse (0,39), hausse tensionnelle (0,39), hypotension orthostatique (0,80)

Troubles rénaux : insuffisance rénale (0,39)

Troubles hépatobiliaires : ictère (0,39), bilan hépatique anormal (0,39), insuffisance hépatique (0,39), coma hépatique (0,39), hépatotoxicité (0,39)

Troubles immunitaires : hypersensibilité (1,20)

Cancer colorectal ou mammaire métastatique – Monothérapie

On a énuméré ci-dessous, selon le système anatomique, les manifestations indésirables cliniques considérées comme reliées à l'administration de XELODA, qui étaient au moins vaguement pertinentes du point de vue clinique et qui sont survenues chez moins de 5 % des 875 patients (études de phase III sur le cancer colorectal : 596 patients; étude de phase II sur le cancer colorectal : 34 patients; études de phase II sur la monothérapie du cancer du sein : 245 patientes).

L'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est mentionnée entre parenthèses.

Troubles digestifs : distension abdominale, œsophagite (0,2), obstruction intestinale (0,3), dysphagie, proctalgie, hémorroïdes, anomalies fécales, troubles linguaux, ascite (0,1), ulcère gastrique (0,1), hémorragie gastro-intestinale (0,2), iléus (0,3), hernie due à une incision chirurgicale ou à une cicatrice, troubles rectaux, déglutition douloureuse, dilatation toxique de l'intestin, méléna, gastro-entérite (0,1), flatulence, gastrite, duodénite, colite

Troubles cutanés et sous-cutanés : atteinte unguéale (0,1), sudation accrue (0,1), œdème facial, réaction de photosensibilité (0,1), urticaire, ulcère cutané, prurit génital, lésion cutanée, ecchymoses, hyperkératose, intertrigo, ulcères de jambe (excluant les ulcères variqueux), réaction cutanée localisée, rougeur faciale, rosacée, croûte, ulcère de pied (0,1), sécheresse de la peau (< 0,01), exfoliation localisée, hyperpigmentation de la peau, fissures cutanées (< 0,02).

Organisme entier : frissons, douleur thoracique (0,2), maladie pseudo-grippale, bouffées de chaleur, érythème plantaire, hoquets, douleur (0,1), enrouement, rétention d'eau, irritabilité, difficulté à marcher, soif, masse thoracique, collapsus, fibrose (0,1), hémorragie, œdème du cou, sédation, morte subite inexplicée (0,1), tuméfaction, ulcère (0,1)

Troubles neurologiques : insomnie, ataxie (0,5), sédation, syncope (0,1), tremblements, dysphasie, encéphalopathie (0,1), anomalies de la coordination, dysarthrie, paralysie faciale, perte de conscience (0,2), atteinte mentale, secousses myocloniques, paralysie du nerf du péronier (0,1), céphalées (0,5)

Troubles métaboliques : gain pondéral, malnutrition (0,2), augmentation de l'appétit, intolérance alimentaire (0,1), hypertriglycéridémie (0,1), hypokaliémie, difficulté à équilibrer le diabète (0,1), hypomagnésémie

Troubles oculaires : anomalies de la vision, cataractes

Troubles respiratoires : toux (0,1), épistaxis (0,1), mal de gorge, oppression thoracique, rhinite, augmentation de la production d'expectorations, bronchospasme (0,2), hémoptysie, ulcère nasal, pneumothorax, crépitation, orthopnée, atteinte pharyngée, trouble pleural, détresse respiratoire (0,1), éternuements

Troubles cardiaques : tachycardie (0,1), bradycardie, arythmies, douleur thoracique (cardiaque) (0,2), fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, myocardiopathie, extrasystoles, infarctus du myocarde (0,1), myocardite (0,1), épanchement péricardique

Troubles infectieux : herpès, infection des voies respiratoires supérieures (0,1), infection urinaire (0,2), infection localisée, septicémie (0,3), bronchite (0,1), infection des voies respiratoires inférieures, cellulite, mycose (0,3), pneumonie (0,1), bronchopneumonie (0,1), zona (0,1), grippe, kératoconjonctivite, laryngite (0,1), surinfection, immunodéficience, rupture des muqueuses (infections générales locales et fatales – bactériennes, virales et fongiques) et septicémie

Troubles musculosquelettiques : myalgie, douleur dorsale, arthralgie (0,1), douleur osseuse (0,1), douleur au cou, arthrite (0,1), éperon calcanéen, faiblesse musculaire

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie (0,2), troubles de la coagulation (0,1), dépression médullaire (0,1), purpura thrombopénique idiopathique (1,0), pancytopenie (0,1)

Troubles vasculaires : hypotension (0,2), hypertension (0,1), bouffées vasomotrices, œdème lymphatique (0,1), hématome, embolie pulmonaire (0,2), accident vasculaire cérébral (0,1), ischémie cérébrale transitoire, varices, thrombose veineuse (0,8)

Troubles psychiatriques : dépression, confusion (0,1), amnésie, baisse de la libido, perte de confiance, changement de l'humeur, changement de la personnalité, trouble psychogène

Troubles rénaux : dysurie, incontinence urinaire, hématurie, hydronéphrose (0,1), nycturie (0,1), trouble des voies urinaires, changement de couleur de l'urine, polyurie, insuffisance rénale (0,1), rétention urinaire

Système reproducteur : saignement intermenstruel, balanoposthite, douleur vaginale, atteinte du mamelon, tension prémenstruelle

Oreilles : vertige, otalgie, surdité, sensation d'oreilles bouchées

Troubles hépatiques ou biliaires : ictère (0,3), hépatomégalie, douleur hépatique, stéatose du foie, cholédocholithiase (0,1), fibrose hépatique (0,1), hépatite (0,1), hépatite cholestatique (0,1)

Lésion et empoisonnement : syndrome de rappel de la radiothérapie (0,1), ecchymoses, surdosage, scarification

Troubles chirurgicaux : drainage de tourniole, complications postopératoires, augmentation du drainage des plaies

Troubles immunitaires : allergie alimentaire, hypersensibilité (0,1)

Troubles endocriniens : troubles cushingoïdes, hypothyroïdie, hirsutisme

Tumeurs malignes : lipome, kératose actinique (0,1)

Le tableau 7 montre les anomalies des épreuves de laboratoire observées chez 949 patients, quel que soit le lien avec la prise de XELODA, dans le traitement du cancer du sein et du cancer colorectal métastatiques.

Tableau 7 Anomalies des épreuves de laboratoire^a : XELODA en monothérapie du cancer colorectal ou mammaire métastatique

Paramètre ^a	XELODA 1 250 mg/m ² 2 fois par jour en intermittence N = 949			
	Anomalie de grade 3 ou 4 (%)	Aggravation par rapport aux valeurs initiales, tous grades confondus (%)	Aggravation de 1 ou 2 grades par rapport aux valeurs initiales (%)	Aggravation de 3 ou 4 grades par rapport aux valeurs initiales (%)
Taux réduit d'hémoglobine	3,1	41,4	40,7	0,7
Taux réduit de neutrophiles	3,6	18,7	15,6	3,1
Taux réduit de granulocytes	0,2	1,9	1,7	0,2
Taux réduit de lymphocytes	44,4	58,2	53,1	5,1
Taux réduit de plaquettes	2,0	20,4	18,8	1,6
Taux accru de bilirubine	17,7	36,9	21,6	15,3
Taux accru d'ALT (SGPT)	0,5	16,7	16,3	0,4
Taux accru d'AST (SGOT)	1,1	25,1	24,8	0,3
Taux accru de créatinine sérique	0,5	9,8	9,4	0,4
Taux accru de phosphatase alcaline	3,5	27,2	27,2	0,0
Hyperglycémie	4,4	40,1	39,2	0,9

^a Les anomalies des épreuves de laboratoire ont été classées selon les critères de toxicité courants de l'INCC.

Manifestations indésirables survenues dans certaines populations de patients lors d'essais cliniques sur XELODA en monothérapie dans le cancer métastatique

Personnes âgées : parmi les 21 patients de 80 ans et plus atteints de cancer colorectal ou mammaire métastatique qui ont reçu XELODA en monothérapie (N = 875), 6 patients (28,6 %), 3 patients (14,3 %) et 2 patients (9,5 %) ont présenté respectivement de la diarrhée, des nausées et des vomissements réversibles de grade 3 ou 4. Parmi les 496 patients de 60 à 79 ans, l'incidence d'effets toxiques gastro-intestinaux était semblable à celle de la population générale. L'incidence de syndrome palmoplantaire était plus élevée chez les sujets de 70 à 79 ans (22 %).

Hyperbilirubinémie : chez les 875 patients atteints de cancer colorectal ou mammaire métastatique ayant reçu au moins 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine, une hyperbilirubinémie de grade 3 est survenue chez 133 patients (15,2 %) et une hyperbilirubinémie de grade 4, chez 34 patients (3,9 %). Une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 est survenue chez 22,8 % des 566 patients ayant des métastases hépatiques et chez 12,3 % des 309 patients sans métastase hépatique au début de l'étude. Dans le groupe des 167 patients ayant une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4, on a également noté une hausse de la phosphatase alcaline après le début de l'étude (grades 1 à 4 sans hausse au début de l'étude) chez 31 patients (18,6 %). En outre, on a noté une hausse des transaminases hépatiques à n'importe quel moment après le début de l'étude chez 46 patients (27,5 %) (ces hausses n'étaient pas nécessairement concomitantes). Il y avait présence de métastases hépatiques au début de l'étude chez la majorité de ces patients, soit 20 (64,5 %) et 33 (71,7 %) patients. De plus, tant avant qu'après le début de l'étude, 96 (57,5 %) et 59 (35,3 %) des 167 patients ont présenté une hausse (de grades 1 à 4) de la phosphatase alcaline ou des

transaminases, respectivement. Les hausses de la phosphatase alcaline ou des transaminases étaient de grade 3 ou 4 chez seulement 13 (7,8 %) et 5 (3,0 %) patients.

Manifestations indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les manifestations indésirables additionnelles suivantes ont été signalées après la commercialisation de XELODA. Comme les déclarations de manifestations indésirables sont volontaires et issues d'une population de taille indéfinie, il n'existe aucun moyen fiable d'en évaluer la fréquence ou d'établir un lien causal avec la prise de XELODA. La survenue de tels événements chez des personnes sous XELODA n'indique pas un rapport de causalité.

Tableau 8 Réactions indésirables rapportées après la commercialisation

Appareil ou système	RIM
Troubles gastro-intestinaux	Des troubles gastro-intestinaux graves ont été signalés chez des patients prenant XELODA, entre autres : entérocolite nécrosante, iléus paralytique, perforation gastro-intestinale et obstruction intestinale.
Troubles cardiovasculaires	Des manifestations thromboemboliques telles que thrombose veineuse profonde, thrombophlébite et embolie pulmonaire ont été signalées.
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique.
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation, y compris une issue mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Troubles immunitaire	Lupus érythémateux cutané, réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Troubles oculaires	Sténose du canal lacrymal sans autre précision, troubles cornéens, y compris kératite.
Troubles du système nerveux	Leucoencéphalopathie toxique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition à des comprimés XELODA écrasés ou fractionnés

Les RIM suivantes ont été rapportées lors de l'exposition à des comprimés XELODA écrasés ou fractionnés : irritation oculaire, gonflement des yeux, éruption cutanée, céphalées, paresthésie, diarrhée, nausées, irritation gastrique et vomissements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Sorivudine et analogues⁴: une interaction cliniquement importante entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite; elle provient de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la sorivudine. Cette interaction menant à une augmentation de la toxicité de la fluoropyrimidine est potentiellement mortelle. De ce fait, la capécitabine ne doit pas être administrée en concomitance avec la sorivudine ni aucun de ses analogues chimiquement apparentés, comme la brivudine. Avant d'entreprendre un traitement par la capécitabine, attendre au moins 4 semaines après la fin

⁴ La commercialisation de la sorivudine et de ses analogues chimiques, telle la brivudine, n'est pas autorisée au Canada.

du traitement par la sorivudine, ou par tout analogue qui lui est chimiquement apparenté, telle la brivudine.

Phénytoïne et fosphénytoïne : on a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne lors de l'administration concomitante de XELODA et de phénytoïne, ce qui laisse supposer la possibilité d'une interaction. Cette interaction n'a pas fait l'objet d'une étude, mais on suppose qu'elle est attribuable à l'inhibition de l'isoenzyme CYP2C9 par la capécitabine (voir Substrats de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450, ci-dessous). Il convient donc de surveiller régulièrement les patients qui prennent conjointement de la phénytoïne ou de la fosphénytoïne et XELODA en vue de déceler une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et des symptômes cliniques associés.

Anticoagulants coumariniques : des modifications des paramètres de la coagulation et des hémorragies ont été signalées chez des patients qui prenaient XELODA en association avec des dérivés de la coumarine tels que la warfarine et la phenprocoumone. Ces manifestations sont survenues plusieurs jours, voire plusieurs mois, après le début du traitement par XELODA et, dans certains cas, dans le mois suivant l'arrêt de ce traitement. Lors d'une étude d'interaction clinique, après l'administration d'une seule dose de 20 mg de warfarine, le traitement par XELODA a augmenté de 57 % la SSC de la S-warfarine et de 91 % le RNI. Les patients qui prennent des dérivés de la coumarine en association avec XELODA doivent être suivis régulièrement afin que soient détectées les modifications des paramètres de la coagulation (temps de Quick ou RNI) et que la dose d'anticoagulant soit ajustée en conséquence.

Substrats de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 : l'interaction entre la capécitabine et d'autres médicaments biotransformés par l'isoenzyme CYP2C9 n'a pas fait l'objet d'une étude formelle. La prudence est de mise quand XELODA est administré de façon concomitante avec ces médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P450 2C9 tels que la warfarine ou la phénytoïne. Il convient d'observer étroitement la réponse anticoagulante (INR ou temps de prothrombine) et d'ajuster la dose d'anticoagulant en conséquence chez les patients recevant XELODA et un traitement anticoagulant à base de dérivé de coumarine par voie orale.

Antiacides : l'effet des antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium (Maalox[®]) sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été mis à l'étude chez 12 patients cancéreux. Les concentrations plasmatiques de capécitabine et d'un métabolite (5'-DFCR) ont augmenté légèrement, mais il n'y a eu aucun effet sur les trois principaux métabolites (5'-DFUR, 5-FU et FBAL).

Leucovorine : une étude de phase I évaluant l'effet de la leucovorine sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été menée chez 22 patients cancéreux. La leucovorine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, mais la toxicité de la capécitabine peut être intensifiée par la leucovorine.

Oxaliplatine : aucune différence cliniquement significative concernant l'exposition à la capécitabine ou à ses métabolites, au platine libre ou au platine total n'est survenue lorsque la capécitabine et l'oxaliplatine étaient administrés en concomitance.

Interactions médicament-aliment

L'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été étudié chez 11 patients cancéreux. Le taux et l'étendue de l'absorption de la capécitabine diminuent lorsqu'elle est administrée avec de la nourriture. L'effet sur la $SSC_{0-\infty}$ des trois principaux métabolites plasmatiques (5'-DFUR, 5-FU, FBAL) est mineur. Dans tous les essais cliniques, les patients étaient avisés de prendre XELODA dans les 30 minutes suivant un repas. Donc, puisque les données actuelles sur l'innocuité et l'efficacité se basent sur l'administration avec des aliments, on recommande de prendre XELODA avec des aliments.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

XELODA est conçu pour une administration prolongée, à moins que la situation clinique ne s'y prête pas. Les comprimés XELODA doivent être avalés en entier avec de l'eau, dans les 30 minutes suivant un repas. Les comprimés XELODA ne doivent être ni écrasés ni fractionnés (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Manifestations indésirables observées après la commercialisation du médicament). Si les patients ne peuvent pas avaler les comprimés XELODA en entier et que ces derniers doivent être écrasés ou fractionnés, cela doit être fait par un professionnel formé à la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques (voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Monothérapie : la posologie de XELODA (capécitabine) recommandée est de 1 250 mg/m², pris deux fois par jour (matin et soir, pour un total quotidien de 2 500 mg/m²), pendant 14 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours.

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, XELODA devrait être administré pendant un total de huit cycles (ou 24 semaines).

Cancer colorectal, association avec l'oxaliplatine

En association avec l'oxaliplatine, la posologie de XELODA recommandée est de 1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours. La première dose de XELODA est administrée le soir du jour 1 tandis que la dernière dose est administrée le matin du jour 15. Toutes les 3 semaines, l'oxaliplatine est administré à raison de 130 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures.

L'administration préventive d'un antiémétique adéquat aux patients recevant l'association de XELODA et d'oxaliplatine doit être entreprise avant l'administration d'oxaliplatine, comme l'indique la monographie de l'oxaliplatine.

Cancer du sein localement avancé ou métastatique, association avec le docétaxel

En association le docétaxel, la posologie de XELODA recommandée est de 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours et administrés avec 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES, Cancer du sein). Une prémédication conforme à la monographie du docétaxel doit être commencée avant l'administration du docétaxel chez les patientes le recevant en association avec XELODA.

Calcul de la dose

La dose de XELODA est calculée en fonction de la surface corporelle. Les tableaux 9 et 10 donnent des exemples de calcul de la dose standard ou réduite de XELODA pour une dose initiale de 1 250 ou 1 000 mg/m².

Tableau 9 Calcul de la dose standard ou réduite de XELODA en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1 250 mg/m²

	Dose de 1 250 mg/m ² (deux fois par jour)				
	Dose standard 1 250 mg/m ²	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %) 950 mg/m ²	Dose réduite (50 %) 625 mg/m ²
Surface corporelle (m ²)	Dose par administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1 500	-	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	1	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	2	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	-	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	1	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	2	4	1 800	1 150
1,93 - 2,06	2 500	-	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	1	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	2	5	2 150	1 450

Tableau 10 Calcul de la dose standard ou réduite de XELODA en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1 000 mg/m²

	Dose de 1 000 mg/m ² (2 fois par jour)				
	Dose standard 1 000 mg/m ²	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %) 750 mg/m ²	Dose réduite (50 %) 500 mg/m ²
Surface corporelle (m ²)	Dose par administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	3	2	1 100	750

	Dose de 1 000 mg/m ² (2 fois par jour)				
	Dose standard 1 000 mg/m ²	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %) 750 mg/m ²	Dose réduite (50 %) 500 mg/m ²
1,53 - 1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

Lignes directrices d'ajustement posologique

Les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement. On peut remédier à la toxicité due à l'administration de XELODA par un traitement symptomatique, une pause dans la médication ou l'ajustement posologique. Une fois que la dose de XELODA a été réduite, il ne faut pas l'augmenter par la suite.

Si le médecin traitant ne considère pas que les effets toxiques risquent de devenir graves ou potentiellement mortels, il est possible de maintenir le traitement sans réduire la dose.

Les ajustements posologiques recommandés durant l'administration de XELODA sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 Ajustement posologique recommandé durant l'administration de XELODA

Grade de toxicité selon l'INCC*	Durant un traitement	Au cycle suivant (% de la dose initiale)
Grade 1	Garder la même dose	Garder la même dose
Grade 2		
- 1 ^{re} apparition	Arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1.	100 %
- 2 ^e apparition	Arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1.	75 %
- 3 ^e apparition	Arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1.	50 %
- 4 ^e apparition	Arrêter définitivement le traitement.	
Grade 3		
- 1 ^{re} apparition	Arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1.	75 %
- 2 ^e apparition	Arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1.	50 %
- 3 ^e apparition	Arrêter définitivement le traitement.	
Grade 4		
- 1 ^{re} apparition	Arrêter définitivement le traitement <i>ou</i> Si le médecin considère que c'est ce qui est le plus bénéfique, arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1.	50 %
- 2 ^e apparition	Arrêter définitivement le traitement.	

* D'après les critères de toxicité courants du Groupe des essais cliniques de l'INCC (version 1) ou les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du programme d'évaluation des traitements anticancéreux du NCI (National Cancer Institute) des États-Unis (version 3.0). Pour le syndrome d'érythème palmoplantaire et l'hyperbilirubinémie, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Des ajustements posologiques ne sont pas recommandés en cas de manifestations de grade 1. Devant une manifestation de grade 2 ou 3, le traitement par XELODA doit être interrompu. Lorsque la manifestation s'est résorbée ou que son intensité est passée au grade 1, il est possible de reprendre le traitement par XELODA, soit à la même posologie, soit d'après l'ajustement indiqué dans le tableau 11 si XELODA est administré en monothérapie. Une manifestation de grade 4 commande l'arrêt du traitement, soit définitivement, soit jusqu'à sa disparition ou à sa régression au grade 1. Le traitement doit alors être repris à 50 % de la posologie initiale. Il faut aviser les patients traités par XELODA d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'effet toxique modéré ou grave. Les doses de XELODA qui n'ont pas été prises à cause des manifestations de toxicité ne sont pas remplacées.

Troubles hématologiques : les patients dont, initialement, la numération de neutrophiles est inférieure à $1,5 \times 10^9/l$ ou la numération de plaquettaire est inférieure à $100 \times 10^9/l$ ne peuvent pas recevoir XELODA. Si un examen de laboratoire fortuit révèle un effet toxique hématologique de grade 3 ou 4 pendant un cycle, arrêter la prise de XELODA.

Traitement d'association : les ajustements posologiques nécessaires en présence de toxicité lorsque XELODA est associé à d'autres agents doivent se conformer aux directives du tableau 11 ci-dessus, pour ce qui est de XELODA, ainsi qu'à la monographie de tout autre agent concerné.

Au début d'un cycle de traitement, si le traitement par XELODA ou tout autre agent associé doit être reporté, l'administration de tous les médicaments doit être reportée jusqu'à ce que les conditions nécessaires à la reprise de tous les agents soient satisfaites.

Au cours d'un cycle de traitement, si le médecin traitant ne considère pas que les effets toxiques soient associés à XELODA, il convient de poursuivre l'administration de XELODA tout en ajustant la dose de l'autre agent conformément à la monographie appropriée.

Si la prise d'un ou plusieurs des agents concomitants doit être abandonnée, l'administration de XELODA pourra reprendre au moment où les conditions nécessaires à la reprise de XELODA sont satisfaites.

Ces recommandations s'appliquent à toutes les indications ainsi qu'aux cas particuliers.

Ajustement de la posologie initiale dans les cas particuliers

Insuffisance hépatique : il est inutile d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée due à des métastases hépatiques. Cependant, il y a lieu de surveiller attentivement de tels patients. Le cas de l'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudié (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : il est recommandé d'instaurer le traitement à 75 % de la dose initiale de 1 250 mg/m² chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée de 30 à 50 ml/min [formule de Cockcroft et Gault]) d'après les données pharmacocinétiques et les données sur l'innocuité (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Insuffisance rénale et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans les cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée de 51 à 80 ml/min), inutile d'ajuster la posologie initiale. Ne pas administrer XELODA dans les cas d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS). Surveiller attentivement le patient et arrêter rapidement le traitement si une manifestation de grade 2, 3 ou 4 survient, puis ajuster la posologie conformément aux tableaux ci-dessus. Si la clairance de la créatinine calculée baisse sous le seuil des 30 ml/min au cours du traitement, arrêter l'administration de XELODA. L'ajustement recommandé pour l'insuffisance rénale modérée s'applique aussi bien à la monothérapie qu'au traitement d'association. Pour le calcul de la dose, voir le tableau 9.

Personnes âgées : il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de XELODA. Toutefois, dans le cas de la monothérapie par XELODA dans le traitement du cancer métastatique, les manifestations indésirables de grade 3 ou 4 liées au traitement étaient plus fréquentes chez les patients de plus de 80 ans que chez les plus jeunes. Il est conseillé de surveiller de près les patients âgés.

Dans le cas de l'administration concomitante de XELODA et d'autres agents, les RIM de grade 3 ou 4 liées au traitement et les RIM menant à l'abandon du traitement étaient plus fréquents chez les patients âgés (65 ans et plus) que chez les plus jeunes. Il est conseillé de surveiller de près les patients âgés.

Dans le cas du traitement par XELODA en association avec le docétaxel, une plus forte incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 liées au traitement et de manifestations indésirables graves liées au traitement a été observée chez les patientes de 60 ans ou plus.

SURDOSAGE

Le surdosage aigu se manifeste par des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une inflammation des muqueuses, de l'irritation et des saignements gastro-intestinaux, ainsi qu'une dépression médullaire. Le traitement du surdosage devrait comporter les interventions médicales thérapeutiques et de soutien habituelles, dans le but d'enrayer les manifestations cliniques et de prévenir les complications.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

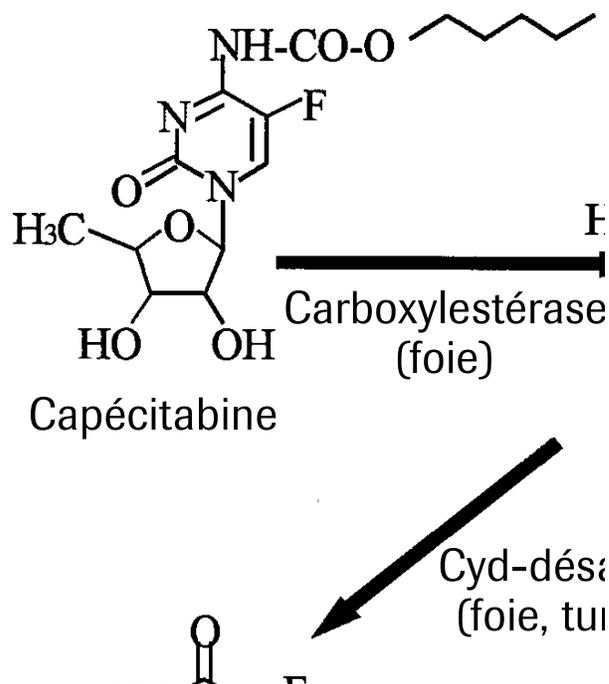
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La capécitabine est un antinéoplasique (antimétabolite) activé par la tumeur, appartenant à la nouvelle classe des carbamates de fluoropyrimidine. Cet agent a été conçu de façon à être un précurseur de la 5'-désoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) pouvant être administré par voie orale. La capécitabine est activée sélectivement en sa portion cytotoxique, le 5 fluoro-uracile (5-FU), par la thymidine-phosphorylase tumorale.

Dans les cellules normales et les cellules tumorales, le 5-FU est métabolisé en 5 fluoro-2'-désoxyuridine monophosphate (FdUMP) et en 5-fluoro-uridine triphosphate (FUTP), ce qui cause des lésions cellulaires par des mécanismes faisant intervenir l'ADN et l'ARN (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE pour plus de précision).

Bioactivation : la capécitabine est absorbée sous forme inchangée par le tube digestif. Elle est principalement métabolisée par la carboxylestérase hépatique de 60 kDa en 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR), qui est alors convertie en 5'-DFUR par la cytidine-désaminase, située principalement dans le foie et le tissu tumoral. La biotransformation de la 5'-DFUR en un agent ayant une action pharmacologique, le 5-FU, se produit principalement dans la tumeur. L'enzyme intervenant dans cette biotransformation est la thymidine-phosphorylase (dThdPase). Elle se trouve à des concentrations particulièrement élevées dans les tissus tumoraux, par comparaison aux tissus normaux (voir la figure suivante pour la voie métabolique de la capécitabine). Les tissus hépatiques sains comportent aussi des concentrations relativement élevées de dThdPase. Dans des modèles de xénogreffe de cancer humain, la capécitabine et le docétaxel ont présenté une synergie, qui dépend peut-être de la régulation positive de la thymidine-phosphorylase par le docétaxel.



Pharmacocinétique

Paramètres pharmacocinétiques : le tableau 12 montre les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine, de la 5'-DFCR, de la 5'-DFUR et du 5-FU dans le plasma, à l'état d'équilibre (jour 14), après l'administration de la dose recommandée (1 255 mg/m² deux fois par jour) à 8 cancéreux. Les pics plasmatiques de concentration de médicament intact, de 5'-DFCR, de 5'-DFUR et de 5-FU sont atteints rapidement. Puis, les concentrations diminuent; toutes ces substances ont une courte demi-vie.

Tableau 12 Description statistique de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques au 14^e jour après l'administration de capécitabine (1 255 mg/m²) chez 8 patients cancéreux

Paramètre	Capécitabine	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU	FUH ₂	FBAL
C _{max} (µg/ml)	3,99 (56 %)	1,71 (236 %)	9,37 (94 %)	0,709 (87 %)	0,442 (103 %)	5,32 (26 %)
t _{max} (h)	1,50 (0,78-2,17)	2,00 (0,78-4,08)	2,00 (1,28-4,08)	2,00 (1,28-4,08)	2,28 (2,00-4,08)	3,34 (3,00-5,58)
SSC _{0-t} (µg·h/ml)	7,29 (32 %)	3,97 (175 %)	19,9 (57 %)	1,62 (62 %)	1,20 (153 %)	30,0 (20 %)
SSC _{0-∞} (µg·h/ml)	7,40 (34 %)	5,21 (140 %)	21,7 (63 %)	1,63 (74 %)	2,15 (67 %)	35,2 (27 %)
t _{1/2} (h)	0,85 (88 %)	1,11 (80 %)	0,66 (17 %)	0,76 (25 %)	1,14 (26 %)	3,23 (40 %)

Les C_{max}, SSC_{0-t} et SSC_{0-∞} sont exprimées en moyennes géométriques (CV). Les t_{max} sont exprimés en médianes. Les t_{1/2} sont exprimées en moyennes arithmétiques (CV).

Après l'administration orale, les données plasmatiques indiquent une conversion massive et rapide du composé en deux premiers métabolites plasmatiques, la 5'-DFCR et la 5'-DFUR. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament et de ses deux premiers métabolites sont atteintes peu de temps (t_{max} médian de 1,50 à 2,0 h) après l'administration de capécitabine. Par la suite, les concentrations diminuent de façon exponentielle jusqu'à une demi-vie de 0,85 h (moyenne arithmétique), de 1,11 h et de 0,66 h respectivement pour le médicament inchangé, la 5'-DFCR et la 5'-DFUR. Après l'administration d'une dose de 1 255 mg/m², une SSC_{0-∞} élevée de 5'-DFUR était obtenue (moyenne géométrique de 21,7 µg•h/ml, CV = 63 %, n = 8). Au jour 14, la distribution générale (SSC) du 5-FU est environ 13 fois plus faible que celle de la 5'-DFUR.

La concentration maximale de FBAL plasmatique est atteinte environ 3 h après l'ingestion du médicament. La diminution de la concentration de FBAL est caractérisée par une demi-vie de 3,23 ± 1,29 h. Les concentrations plasmatiques de FBAL sont élevées (1,6 fois celles de 5'-DFUR et 22 fois celles de 5-FU), ce qui reflète probablement l'ampleur de la formation de 5-FU dans la tumeur et dans d'autres tissus.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination : les taux sanguins maximums de capécitabine étaient atteints en 1,5 heure (t_{max}), alors que les taux sanguins maximums de 5-FU étaient atteints peu après, en 2 heures. L'administration avec des aliments réduit le taux d'absorption de la capécitabine, mais ne produit qu'une légère baisse de la SSC de la 5'-DFUR et du 5-FU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La capécitabine et ses métabolites se lient faiblement aux protéines plasmatiques (à moins de 60 %), indépendamment de la concentration. La capécitabine se lie principalement à l'albumine humaine (environ 35 %). La capécitabine est largement métabolisée en 5-FU. La dihydropyrimidine-déshydrogénase est l'enzyme qui catalyse l'hydrogénation du 5-FU, le produit du métabolisme de la capécitabine, pour former le 5-fluoro-5,6 dihydrofluorouracile (FUH₂), un produit beaucoup moins toxique. Puis, la dihydropyrimidinase clive le noyau pyrimidine pour produire de l'acide 5 fluoro-uréido-propionique (FUPA). En dernier lieu, la β-uréido-propionase clive le FUPA pour produire de l'α-fluoro-β-alanine (FBAL), qui est éliminée dans l'urine. Plus de 70 % de la capécitabine administrée se retrouvent dans l'urine sous une forme apparentée, dont environ 50 % consistent en de la FBAL.

Des études de phase I évaluant l'effet de XELODA sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel et vice versa n'ont révélé aucun effet de XELODA sur la pharmacocinétique de l'autre médicament (C_{max} et SSC) ni aucun effet du docétaxel ou du paclitaxel sur la pharmacocinétique de la 5'-DFUR (le métabolite le plus important de la capécitabine).

Pharmacocinétique dans les tumeurs colorectales et dans le tissu sain adjacent : après l'administration de capécitabine par voie orale (1 255 mg/m² deux fois par jour pendant 5 à 7 jours) chez des patients ayant un cancer colorectal, les concentrations de 5-FU étaient significativement plus élevées (ratio des moyennes géométriques de 2,5; intervalle de confiance [IC] de 1,5 à 4,1) dans la tumeur primitive que dans le tissu sain adjacent et dans le plasma (ratio des moyennes géométriques de 14).

Populations particulières et états pathologiques

Une analyse pharmacocinétique a été effectuée après le traitement par XELODA sur une population de 505 patients atteints de cancer colorectal métastatique et ayant reçu 2 500 mg/m²/jour de capécitabine. Le sexe, la race, la présence ou l'absence de métastase hépatique au départ, l'indice de Karnofsky, ainsi que les taux sériques de bilirubine totale, d'albumine, d'AST et d'ALT n'ont pas eu d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de la 5'-DFUR, du 5-FU et de la FBAL.

Personnes âgées : d'après une analyse pharmacocinétique sur une population de patients ayant une grande différence d'âge (27 à 86 ans), 46 % d'entre eux (234 patients) ayant 65 ans ou plus, l'âge n'a eu aucune influence sur la pharmacocinétique de la 5'-DFUR et du 5-FU. La SSC de la FBAL a augmenté avec l'âge (une hausse de 20 % de l'âge correspondait à une hausse de 15 % de la SSC de la FBAL). Cette hausse s'explique probablement par des changements de la fonction rénale (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale). Toutefois, les caractéristiques pharmacodynamiques des personnes âgées les rendraient plus sensibles aux effets toxiques du 5 FU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : d'après une analyse pharmacocinétique sur une population comprenant 202 femmes (40 %) et 303 hommes (60 %), le sexe n'influe aucunement sur la pharmacocinétique de la 5'-DFUR, du 5-FU et de la FBAL.

Race : une analyse pharmacocinétique a été effectuée sur une population composée de 455 patients de race blanche (90,1 %), de 22 patients de race noire (4,4 %) et de 28 patients d'autres races ou groupes ethniques (5,5 %). Aucune différence n'a été notée dans les valeurs pharmacocinétiques entre les patients de race noire et ceux de race blanche. Pour les autres groupes minoritaires, le nombre de patients était trop petit pour pouvoir tirer des conclusions.

Insuffisance hépatique : on a évalué la capécitabine chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée due à des métastases hépatiques. Les C_{max} de la capécitabine, de la 5'-DFUR et du 5-FU ont respectivement augmenté de 49 %, de 33 % et de 28 %, tandis que leurs SSC_{0-∞} ont respectivement augmenté de 48 %, de 20 % et de 15 %. Par contre, la C_{max} de la 5'-DFUR a diminué de 29 % et sa SSC_{0-∞}, de 35 %. La bioactivation de la capécitabine n'était donc pas altérée. Il n'y a aucune donnée pharmacocinétique sur les cas d'insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : d'après une analyse pharmacocinétique effectuée sur des patients cancéreux ayant une insuffisance rénale légère à grave, il ne semble pas que la clairance de la créatinine ait un effet sur la pharmacocinétique du médicament intact et du 5-FU. On a observé que la clairance de la créatinine influait sur l'exposition systémique à la 5'-DFUR (augmentation de 35 % de la SSC pour une diminution de 50 % de la clairance de la créatinine) et à la FBAL (augmentation de 114 % de la SSC pour une diminution de 50 % de la clairance de la créatinine). La FBAL est un métabolite dépourvu d'activité antiproliférative, et la 5'-DFUR est le précurseur direct du 5-FU.

Comme on l'a observé avec le 5-FU, l'incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine

de 30 à 50 ml/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pour obtenir des précisions sur la pharmacocinétique de la capécitabine, voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés XELODA doivent être conservés dans leur emballage d'origine, à une température entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

XELODA étant un médicament cytotoxique, il nécessite une manipulation particulière au moyen du matériel et des méthodes d'élimination appropriés. Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

Élimination des médicaments non utilisés ou expirés

Il y a lieu de réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Ne pas éliminer les médicaments dans les eaux usées et éviter de les jeter dans les ordures ménagères. Utiliser les systèmes de collecte établis de la région.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Chaque comprimé XELODA à 150 mg et à 500 mg contient respectivement 150 mg et 500 mg de capécitabine. Ingrédients non médicinaux (ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de titane, oxydes de fer (jaune et rouge), stéarate de magnésium, talc.

Présentation

XELODA est offert sous forme de comprimés pelliculés à 150 mg ou à 500 mg.

Les comprimés XELODA à 150 mg sont pêche pâle, biconvexes, pelliculés, oblongs, avec les inscriptions « XELODA » d'un côté et « 150 » de l'autre. Les comprimés XELODA à 150 mg sont présentés en flacons de PEHD contenant 60 comprimés ou en boîtes de plaquettes alvéolées de 60 comprimés (10 comprimés par plaquette alvéolée et 6 plaquettes alvéolées par boîte).

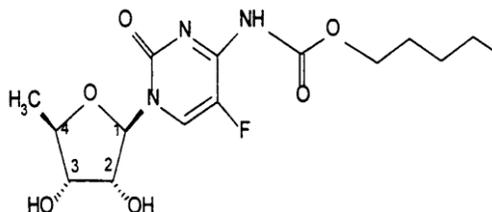
Les comprimés XELODA à 500 mg sont pêche, biconvexes, pelliculés, oblongs, avec les inscriptions « XELODA » d'un côté et « 500 » de l'autre. Les comprimés XELODA à 500 mg sont présentés en flacons de PEHD contenant 120 comprimés ou en boîtes de plaquettes alvéolées de 120 comprimés (10 comprimés par plaquette alvéolée et 12 plaquettes alvéolées par boîte).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	capécitabine
Nom chimique :	5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)carbonyl]-cytidine
Formule et poids moléculaires :	C ₁₅ H ₂₂ FN ₃ O ₆ ; 359,35
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Aspect physique :	poudre cristalline blanche ou blanc cassé
Solubilité :	dans l'eau, 2,6 g/100 ml
pKa :	8,8 (dans l'eau, titrée avec une solution de KOH à 0,1 N avec barbotage d'azote)
Coefficient de partage :	octanol/tampon : log P = 4,4-0,98 (intervalle de pH 5,0-9,5)
Point de fusion :	120 °C, avec décomposition

ESSAIS CLINIQUES

Dans une étude de phase I sur XELODA), la dose maximale tolérée en monothérapie pour le traitement de tumeurs solides était de 3 000 mg/m² par jour pendant 2 semaines, suivie d'une période de repos d'une semaine. Les manifestations de toxicité limitant la dose étaient la diarrhée et la leucopénie.

Cancer colorectal

Traitement adjuvant du cancer du côlon

Les données appuyant l'emploi de XELODA en traitement adjuvant chez des patients atteints de cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes) sont tirées d'un essai clinique de non-infériorité de phase III, ouvert, multicentrique, randomisé et contrôlé, mené auprès de tels patients (étude X ACT : M660001). Dans le cadre de cet essai, 1 987 patients ont été randomisés pour recevoir XELODA en monothérapie (1 250 mg/m²/jour pendant 2 semaines, suivi d'une période de repos d'une semaine, en cycles de 3 semaines, pendant 24 semaines) (N =

1 004) ou le 5-FU et la leucovorine (protocole Mayo : 20 mg/m² de leucovorine i.v. suivi de 425 mg/m² de 5-FU en bolus i.v. aux jours 1 à 5, tous les 28 jours, pendant 24 semaines) (N = 983). Quoique le groupe témoin de cet essai ait reçu le 5-FU en bolus, la supériorité de l'administration du 5-FU en perfusion par rapport au bolus a été démontrée.

La survie sans maladie constituait le principal critère d'évaluation de l'efficacité. L'approbation conditionnelle était basée sur une analyse primaire après un suivi médian de 3,8 ans montrant que XELODA était au moins équivalent au 5-FU/LV i.v. en termes de survie sans maladie ($p = 0,0001$, marge de non-infériorité : 1,2), avec une tendance à la supériorité dans la survie sans maladie. L'approbation complète est basée sur une mise à jour de l'analyse après un suivi d'une durée médiane de 6,9 ans confirmant que XELODA est au moins équivalent au 5-FU/LV en termes de survie sans maladie, bien que la tendance à la supériorité ait disparu ($p = 0,06$). Le tableau 13 résume les résultats de l'essai. Comparativement au 5 FU/LV, XELODA était associé à une incidence moindre de stomatite, de neutropénie et de neutropénie fébrile, mais à une incidence considérablement supérieure de syndrome d'érythème palmoplantaire et d'hyperbilirubinémie dans le traitement adjuvant des patients atteints de cancer du côlon de stade C selon la classification de Dukes.

Figure 1 : Estimation de la survie sans maladie selon la méthode de Kaplan-Meier (tous les patients randomisés)

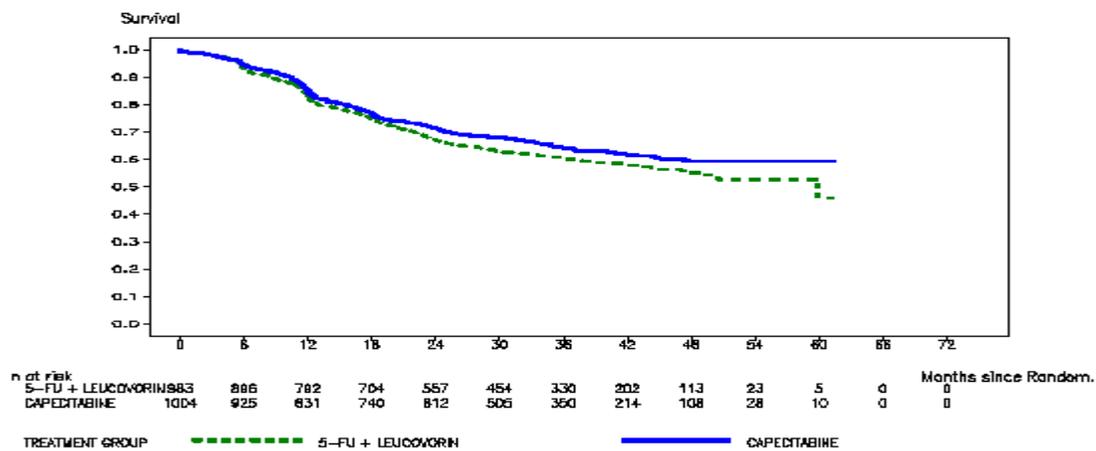


Tableau 13 Efficacité de XELODA vs le 5-FU/LV dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)

Plan de l'étude	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits - Données démographiques	Résultats de l'analyse primaire - Suivi médian de 3,8 ans	Résultats de l'analyse mise à jour - Suivi médian de 6,9 ans
ÉTUDE PIVOT DE PHASE III (étude X-ACT) Randomisée, contrôlée et multicentrique Patients atteints de cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)	2500 mg/m ² /jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines pour un total de 8 cycles [24 semaines])	N = 1 004 Âge (ans) – médian : 62; Extrêmes : 25 et 80 H/F : 542 (54 %)/461(46 %) Score ECOG : 0 - 849 (85 %) 1 - 152 (15 %) Atteinte ganglionnaire ^a : N1 - 695 (69 %) N2 - 305 (30 %) Autre - 4 (0,4 %)	Tous les patients randomisés : Survie sans maladie RRI ^b = 0,87 (IC à 95 % : 0,75-1,00); p ^c = 0,053 Taux de survie sans maladie à 3 ans capécitabine – 64 % 5-FU/LV – 61 %	Tous les patients randomisés : Survie sans maladie RRI ^b = 0,88 (IC à 95 % : 0,77-1,01); p ^c = 0,068 Taux de survie sans maladie à 5 ans capécitabine – 60,8 % 5-FU/LV – 56,7 %
	5-FU/leucovorine (LV) protocole Mayo – 20 mg/m ² de leucovorine i.v. suivi de 425 mg/m ² de 5-FU en bolus i.v. aux jours 1 à 5, tous les 28 jours (cycles de 4 semaines pour un total de 6 cycles [24 semaines])	N = 983 Âge (ans) – médian : 63; Extrêmes : 22 - 82 H/F : 532 (54 %)/451 (46 %) Score ECOG : 0 - 830 (85 %) 1 - 147 (15 %) Atteinte ganglionnaire ^a : N1 - 694 (71 %) N2 - 288 (29 %) Autre - 1 (0,1 %)	Survie globale RRI ^b = 0,84 (IC à 95 % : 0,69-1,01); p ^c = 0,071 Taux de survie globale à 3 ans capécitabine – 81 % 5-FU/LV – 78 % Patients traités selon le protocole : Survie sans maladie RRI ^b = 0,89 (IC à 95 % : 0,76-1,04); p ^c = 0,157 Taux de survie sans maladie à 3 ans capécitabine – 65 % 5-FU/LV – 63 % Survie globale RRI ^b = 0,90 (IC à 95 % : 0,73-1,10); p ^c = 0,298 Taux de survie globale à 3 ans capécitabine – 83 % 5-FU/LV – 80 %	Survie globale RRI ^b = 0,86 (IC à 95 % : 0,69-1,01); p ^c = 0,060 Taux de survie globale à 5 ans capécitabine – 71,4 % 5-FU/LV – 68,4 % Patients traités selon le protocole : Survie sans maladie RRI ^b = 0,92 (IC à 95 % : 0,80-1,06); p ^c = 0,2743 Taux de survie sans maladie à 5 ans capécitabine – 60,9 % 5-FU/LV – 58,4 % Survie globale RRI ^b = 0,93 (IC à 95 % : 0,73-1,09); p ^c = 0,357 Taux de survie globale à 5 ans capécitabine – 72 % 5-FU/LV – 70,5 %

^a N1- tumeur dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux; N2 – tumeur dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

^b Capécitabine vs 5-FU/LV; une marge de non-infériorité de 1,20 correspond à la rétention par XELODA d'environ 75 % de l'effet du 5-FU/LV sur la survie sans maladie.

^c Test du chi carré de Wald pour les différences entre XELODA et 5-FU/LV

Cancer colorectal métastatique

Les données de deux essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés et multicentriques, regroupant 603 patients et d'un essai de phase II randomisé regroupant 34 patients appuient l'emploi de XELODA comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (voir le tableau 14).

Tableau 14 Études cliniques sur le cancer colorectal métastatique – monothérapie

Plan d'étude Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits – données démographiques	Résultats
<p>ÉTUDES PIVOT DE PHASE III <u>Étude 1</u> - étude randomisée, contrôlée, multicentrique</p>	<p>- 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</p> <p>- 5-FU/leucovorine (LV), protocole Mayo*</p>	<p>N = 302 Âge (ans) Médian : 64 Extrêmes: 23 et 86 H/F : 181 (60 %)/121 (40 %) Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100 Côlon : 222 (74 %) Rectum : 79 (26 %) Radiothérapie antérieure : 52 (17 %) Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 84 (28 %)</p> <p>N = 303 Âge (ans) Médian : 63 Extrêmes: 24 et 87 H/F : 197 (65 %)/106 (35 %) Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100 Côlon : 232 (77 %) Rectum : 70 (23 %) Radiothérapie antérieure : 62 (21 %) Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 110 (36 %)</p>	<p>- taux de réponse global : capécitabine - 21 % 5-FU/LV - 11 % (<i>p</i> = 0,0014)</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 128 jours 5-FU/LV – 131 jours (<i>p</i> = 0,90)</p> <p>- survie médiane : capécitabine – 380 jours 5-FU/LV – 407 jours (<i>p</i> = 0,24)</p>

Plan d'étude Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits – données démographiques	Résultats
<p><u>Étude 2</u> - étude randomisée, contrôlée, multicentrique</p>	<p>- 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</p> <p>- 5-FU/leucovorine (LV), protocole Mayo*</p>	<p>N = 301 Âge (ans) Médian : 64 Extrêmes: 29 et 84 H/F : 172 (57 %)/129 (43 %) Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100 Côlon : 199 (66 %) Rectum : 101 (34 %) Radiothérapie antérieure : 42 (14 %) Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 56 (19 %)</p> <p>N = 301 Âge (ans) Médian : 64 Extrêmes: 36 et 86 H/F : 173 (57 %)/128 (43 %) Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100 Côlon : 196 (65 %) Rectum : 105 (35 %) Radiothérapie antérieure : 42 (14 %) Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 41 (14 %)</p>	<p>- taux de réponse global : capécitabine – 21 % 5-FU/LV – 14 % (<i>p</i> = 0,027)</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 137 jours 5-FU/LV – 131 jours (<i>p</i> = 0,68)</p> <p>- survie médiane : capécitabine – 404 jours 5-FU/LV – 379 jours (<i>p</i> = 0,30)</p>
<p>ÉTUDE DE PHASE II - étude ouverte, randomisée</p>	<p>- 1 331 mg/m²/jour de capécitabine (traitement continu)</p> <p>- 2 510 mg/m²/jour de capécitabine (traitement intermittent)</p> <p>- 1 657 mg/m²/jour de capécitabine et 60 mg/jour de leucovorine (traitement intermittent)</p>	<p>39</p> <p>34</p> <p>35</p> <p>Patients atteints de cancer colorectal métastatique et/ou avancé</p>	<p>- taux de réponse objective :</p> <p>22 %</p> <p>25 %</p> <p>24 %</p>

* 20 mg/m² de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m² de 5-FU en bolus i.v. du jour 1 au jour 5 tous les 28 jours

Le taux de réponse objective dans les études 1 et 2 était plus élevé pour XELODA que pour l'association 5-FU/LV. Le taux de réponse observé chez les patients qui suivaient le protocole Mayo concordait avec celui mentionné dans la presse médicale. On a également observé que lorsque les patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie adjuvante, le taux de réponse objective (études 1 et 2, respectivement) était de 15,3 et 14,5 % dans le groupe recevant la capécitabine, et de 5,5 et 4,4 % dans le groupe recevant l'association 5-FU/LV. Comparativement à l'association 5-FU/LV, dans les deux études, on n'a noté aucune différence dans le délai avant la progression de la maladie ni dans le taux de survie.

Traitement d'association – Traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique multicentrique de phase III, randomisée et contrôlée (NO16967) appuient l'administration de XELODA en association avec l'oxaliplatine pour le traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu au préalable une association d'irinotécan et de fluoropyrimidine comme traitement de première intention ont été randomisés pour recevoir soit XELOX, soit FOLFOX-4. Les schémas thérapeutiques de XELOX et de FOLFOX-4 figurent au tableau 15.

Tableau 15 Schémas thérapeutiques dans l'étude NO16967

	Traitement	Posologie de départ	Calendrier
FOLFOX-4	Oxaliplatine	85 mg/m ² i.v. pendant 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 2 semaines
	Leucovorine	200 mg/m ² i.v. pendant 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
	5-fluoro-uracile	400 mg/m ² en bolus i.v., 600 mg/m ² i.v. pendant 22 h	Bolus et perfusion i.v. de 5-fluoro-uracile, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
XELOX	Oxaliplatine	130 mg/m ² i.v. pendant 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 3 semaines
	Capécitabine	1 000 mg/m ² par voie orale b.i.d.	Capécitabine b.i.d. par voie orale pendant 2 semaines (suivie de 1 semaine de repos)

5-fluoro-uracile : bolus i.v. immédiatement après la leucovorine

XELOX est au moins équivalent à FOLFOX-4 pour ce qui est de la survie sans progression dans la population conforme au protocole et la population en intention de traiter d'après les évaluations des investigateurs. En outre, la survie sans progression se trouvait aussi dans la marge de non-infériorité de 1,23 (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,93; IC à 95 % [0,74; 1,17]) d'après l'évaluation d'un comité indépendant. Des analyses exploratoires de sous-groupes portant sur la survie sans progression (population admissible) et la survie globale (population en intention de traiter) en fonction de l'âge laissent entendre que XELOX serait moins efficace que FOLFOX-4 chez les patients de 65 ans et plus (RRI de 1,32 [IC à 95 % : 0,98-1,78] et de 1,34 [IC à 95 % : 1,00-1,80], respectivement).

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a été relevée. La durée médiane du suivi lors des analyses primaires était de 2,1 ans dans la population que l'on avait l'intention de traiter; les données d'analyses effectuées après 6 autres mois de suivi sont aussi incluses dans le tableau suivant.

Tableau 16 Principaux résultats sur la non-infériorité de l'efficacité lors de l'analyse primaire et du suivi de 6 mois (populations conforme au protocole et en intention de traiter, étude NO16967)

ANALYSE PRIMAIRE					
Survie sans progression d'après l'investigateur*					
	XELOX		FOLFOX-4		
Population	Nombre de manifestations	Délai médian avant la manifestation (jours)	Nombre de manifestations	Délai médian avant la manifestation (jours)	RRI (IC à 97,5 %)
Protocole	244	154	247	168	1,03 (0,87; 1,24)
Intention	301	144	301	146	0,97 (0,83; 1,14)
Survie globale					
6 MOIS DE SUIVI ADDITIONNELS					
Intention	270	363	270	382	1,02 (0,86; 1,21)

* La survie sans progression évaluée par un comité indépendant (population conforme au protocole) se situait dans la marge de non-infériorité de 1,23 (RRI = 0,93 [IC à 95 % : 0,74; 1,17]).

Cancer du sein

XELODA a été évalué seul ou en association avec le docétaxel dans le cadre d'essais cliniques sur le cancer du sein. Le tableau 17 résume les données d'un essai pivot sur le traitement d'association ainsi que celles d'un essai pivot et de deux essais de soutien de phase II sur la monothérapie par XELODA.

XELODA en association avec le docétaxel : la dose de XELODA utilisée en association avec le docétaxel dans l'essai clinique de phase III reposait sur les résultats d'une étude de phase I au cours de laquelle diverses doses de docétaxel avaient été administrées toutes les 3 semaines en association avec un traitement intermittent par XELODA. Le schéma posologique de l'association a été choisi en fonction du profil de tolérabilité de l'administration de 75 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines en association avec 1250 mg/m² de XELODA 2 fois par jour pendant 14 jours, toutes les 3 semaines. La dose approuvée de 100 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines était le traitement du groupe témoin de l'étude de phase III.

Comme le montre le tableau 17, l'association de XELODA et de docétaxel a entraîné une amélioration statistiquement significative du délai avant la progression de la maladie, de la survie globale et du taux de réponse objective comparativement à la monothérapie par XELODA.

La qualité de vie liée à la santé (QdVLS) a été évaluée au moyen du questionnaire QLQ-C30 (version 2) et du module sur le cancer du sein (BR23) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC). La QdVLS était similaire dans les deux groupes de traitement. Environ 11 % des patientes sous association et 10 % des patientes sous monothérapie n'ont pas rempli de questionnaire sur la qualité de vie au moins une fois, ni au départ ni durant leur traitement.

Tableau 17 Études cliniques sur le cancer du sein

- Plan d'étude - Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de femmes inscrites	Résultats
ÉTUDE PIVOT – MONOTHÉRAPIE			
<ul style="list-style-type: none"> - étude ouverte - femmes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique, résistant à un traitement préalable par le paclitaxel (77 % de cas de résistance; 23 % d'échec du paclitaxel; 41 % de cas de résistance; 26 % d'échec d'une anthracycline; 82 % traitées préalablement par le 5-FU) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 510 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines) 	<ul style="list-style-type: none"> - 162 (135 cas aux tumeurs mesurables) 	<ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse global (dans l'intention de traiter, n = 135) : 20 % (IC à 95 % : 13,6-27,8 %); 3 réponses complètes - taux de réponse global (population standard, n = 117) : 23 % (6 semaines de traitement minimum) - durée médiane de la réponse : 241 jours - délai médian avant progression de la maladie : 93 jours - survie médiane : 384 jours - avantages cliniques : réponse positive chez 29 patientes (20 %); 45 patientes stables (31 %). Chez 51 patientes dont la douleur était d'au moins 20 mm (échelle d'analogie visuelle), 24 (47 %) réponses positives dans l'intensité de la douleur (baisse d'au moins 50 %)
ÉTUDES DE SOUTIEN - MONOTHÉRAPIE			
<ul style="list-style-type: none"> - étude ouverte, randomisée, groupes parallèles - femmes de 55 ans et plus ayant un cancer du sein avancé ou métastatique sans chimiothérapie préalable (à part un traitement adjuvant) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 510 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines) - CMF : cyclophosphamide (Cytoxan), méthotrexate, 5-FU à 600/40/600 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines 	<p style="text-align: center;">95</p>	<ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse à la capécitabine : 25 % (IC à 95 % : 14-37 %) - taux de réponse au CMF : 16 % (IC à 95 % : 5-33 %) - délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 132 jours; CMF – 94 jours
<ul style="list-style-type: none"> - étude ouverte, randomisée, groupes parallèles - femmes dont la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant un traitement par une anthracycline 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 331 mg/m²/jour de capécitabine pendant 6 semaines (traitement continu) - 2 510 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines) (traitement intermittent) - 175 mg/m² de paclitaxel toutes les 3 semaines 	<p style="text-align: center;">44</p>	<ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse à la capécitabine (intermittente) : 36 % (IC à 95 % : 17-59 %); 3 réponses complètes - taux de réponse au paclitaxel : 21 % (IC à 95 % : 6-46 %) - délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 92 jours; paclitaxel – 95 jours

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

L'administration de doses pouvant atteindre 300 mg/kg (voie orale) à des souris et à des rats, et 30 mg/kg (voie intraveineuse) à des chiens anesthésiés n'a produit aucun effet pharmacodynamique biologiquement significatif sur les systèmes nerveux, cardio-vasculaire, respiratoire et digestif de ces mammifères. Aux doses les plus élevées (1 000 mg/kg [voie orale] chez la souris et le rat; 100 mg/kg [voie intraveineuse] chez le chien), la capécitabine n'a causé que des altérations minimales dans les systèmes susmentionnés. Chez des singes cynomolgus anesthésiés, la perfusion intraveineuse de 10 et de 30 mg/kg de capécitabine n'a pas altéré les paramètres des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires. Toutefois, l'administration intraveineuse de 100 mg/kg a produit une hypotension légère et transitoire de même qu'une dépression de la fonction cardiaque. Ces effets n'étaient pas considérés comme alarmants.

Métabolisme de la capécitabine chez l'animal : le macaque de Buffon est le meilleur modèle de prévision de la toxicité, car l'activité et la distribution de deux de ses enzymes métaboliques, la carboxylestérase et la cytidine-désaminase, sont semblables à celles de l'humain. Chez la souris, tout comme chez l'humain et chez le singe, la conversion de la substance mère passe par la 5'-DFCR, puis la 5'-DFUR. Toutefois, cette conversion est moindre chez la souris que chez le singe. Par rapport au singe et à la souris, l'activité de la cytidine-désaminase dans les principaux organes du rat est minime. C'est pourquoi dans cette espèce la transformation de la capécitabine en 5'-DFCR est suivie d'une conversion médiocre en 5'-DFUR. Par comparaison au singe ou à l'humain, la faible activité de la cytidine-désaminase du rat entraîne des taux plasmatiques élevés de 5'-DFCR, ce qui a permis d'étudier la toxicité du 5'-DFCR. Or, c'est pour toutes ces raisons que les études sur la tératologie et la reproduction ont été menées chez la souris et le singe.

Mode d'action : le 5-FU est métabolisé en 5-fluoro-2'-désoxyuridine monophosphate (FdUMP) et en 5-fluoro-uridine triphosphate (FUTP), causant ainsi des lésions cellulaires par deux mécanismes principaux. Premièrement, le FdUMP forme une liaison covalente avec la thymidylate-synthétase (TS) et empêche la formation de thymidylate, le précurseur du thymidine triphosphate essentiel à la synthèse de l'ADN, donc empêche la prolifération cellulaire. Le deuxième mécanisme résulte de l'incorporation de FUTP dans l'ARN, à la place de l'UTP, qui empêche le cheminement nucléaire normal de l'ARN ribosomique et de l'ARN messager. Ces effets sont le plus marqués dans les cellules à prolifération rapide, comme les cellules tumorales, qui utilisent le 5-FU à un rythme plus rapide.

Pharmacocinétique clinique

Onze études auxquelles ont participé un total de 213 patients cancéreux portant sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, à des posologies de 502 à 3 514 mg/m²/jour. Les paramètres de la capécitabine, de la 5'-DFCR et de la 5'-DFUR, mesurés aux jours 1 et 14, étaient similaires. La surface sous la courbe de concentrations (SSC) du 5-FU était de 30 % plus élevée au jour 14, mais n'a pas augmenté par la suite (jour 22). Aux doses thérapeutiques, la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites était proportionnelle à la dose, à l'exception du 5-FU. La demi-vie d'élimination de la capécitabine et du 5-FU était d'environ 45 minutes.

Absorption : l'absorption gastro-intestinale de la capécitabine et de ses métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU) était rapide (médiane de 2 heures; intervalle de 0,5 à 5 heures). La capécitabine est largement absorbée, au moins 70 % de la dose étant récupérée dans l'urine, avec une faible variabilité (CV de 30 %).

Distribution : la fixation de ¹⁴C-capécitabine, de ¹⁴C-5'-DFCR et de ³H-5'-DFUR à des protéines plasmatiques humaines a été déterminée *in vitro* par ultrafiltration. Les concentrations employées (0,2/0,5 à 200/500 µg/ml) englobaient les concentrations plasmatiques de ces substances, observées *in vivo*. La capécitabine se fixe faiblement aux protéines plasmatiques (la capécitabine à 54 %, la 5'-DFCR à 10 % et la 5'-DFUR à 60 %), et cette fixation est indépendante de la concentration. La capécitabine se lie surtout à l'albumine humaine (à environ 35 %).

Élimination : trois études portaient sur les concentrations urinaires de capécitabine et de ses métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU, FUH₂, FUPA et FBAL). Plus de 70 % de la dose de capécitabine s'est retrouvée dans l'urine sous une forme apparentée au médicament. La plus grande partie de la dose était sous forme de FBAL (environ 50 %).

TOXICOLOGIE

Les tableaux suivants présentent les résultats des études sur la toxicologie, le pouvoir mutagène ou génotoxique, ainsi que la reproduction et le pouvoir tératogène de la capécitabine.

Toxicité aiguë

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} / sexe/dose	Dose (mg/kg)	Durée de l'observation/Voie d'administration	Dose maximale non létale	Toxicité aux organes et systèmes cibles
Souris : courte durée	Souris BDF1	5	250, 375, 500	14 jours Voie intraveineuse	> 250 - < 375 mg/kg pour les mâles > 375 - < 500 mg/kg pour les femelles	<u>Dose élevée</u> : 2 femelles et 3 mâles sont morts. Baisse transitoire de l'activité motrice spontanée immédiatement après la dose et dans l'heure suivante. <u>Dose moyenne</u> : 1 mâle est mort. Baisse transitoire de l'activité motrice spontanée immédiatement après la dose et dans l'heure suivante. <u>Faible dose</u> : aucun effet indésirable observé.
Souris : courte durée	Souris BDF1	5	1 000, 2 000	14 jours Voie orale (gavage)	> 2 000 mg/kg (dose limite)	<u>Doses faible ou élevée</u> : baisse transitoire de l'activité motrice spontanée à partir de 15 minutes après la dose jusqu'à 1 heure (1 000 mg/kg) ou de 2 à 4 heures après (2000 mg/kg). (Baisse de la fréquence respiratoire et prostration à la dose élevée seulement.) Baisse transitoire de la consommation alimentaire des mâles, le jour de l'administration.
Rat : courte durée	Rat SD-Slc	5	1 000, 2 000	14 jours Voie orale (gavage)	> 2 000 mg/kg (dose limite)	<u>Faible dose</u> : baisse de l'activité motrice spontanée et relâchement musculaire (1 femelle), de 15 à 30 minutes après la dose. <u>Dose élevée</u> : baisse de l'activité motrice spontanée, relâchement musculaire et immobilité chez les deux sexes, légère salivation chez 1 femelle, de 15 minutes à 4 heures après la dose.
Singe : doses croissantes	Macaques de Buffon	2 mâles	500, 1 000, 2 000 ¹	14 jours après la dernière dose Voie orale (naso-gastrique)	> 2 000 mg/kg (dose limite)	<u>Faible dose</u> : vomissements dans les 15 minutes suivant la dose; selles molles ou diarrhée chez un singe, le lendemain. <u>Dose moyenne</u> : vomissements 1,5 ou 6 heures après la dose; selles molles ou diarrhée chez un singe 6 heures après. <u>Dose élevée</u> : vomissements dans les 15 minutes suivant la dose; salivation immédiatement après; selles molles ou diarrhée durant environ 1 semaine.

¹ 500 mg/kg (jour 1), 1 000 mg/kg (jour 4), 2 000 mg/kg (jour 7)

Études sur la toxicité lors de l'emploi à moyen ou à long terme

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris : 4 semaines	Souris BDF1	6	0 198 395 791	4 semaines Voie orale (gavage)	<u>Doses moyenne ou élevée</u> : légère anémie, (légère) hausse de l'azote uréique sanguin; (légère) augmentation du poids de la rate; dégénérescence et élargissement nucléaire des cryptes de l'intestin grêle, hausse de l'hématopoïèse extramédullaire splénique. <u>Dose élevée</u> : (légère) baisse des mononucléaires; (légère) baisse du poids du thymus; légères atrophies du thymus et de la rate, dégénérescence des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse.
Souris : 13 semaines	Souris BDF1	151 ¹	0 198 395 791/593 ²	13 semaines + 4 semaines de récupération Voie orale (gavage)	<u>Doses moyenne ou élevée</u> : baisse des érythrocytes, hausse du volume globulaire moyen, de l'hémoglobine globulaire moyenne, des plaquettes; augmentation du poids de la rate; diminution du poids des ovaires; hématopoïèse extramédullaire splénique; augmentation de la proportion de myélocytes neutrophiles et dégénérescence des érythroblastés dans la moelle osseuse; altérations des organes reproducteurs des femelles; régression du tractus gastro-intestinal. <u>Dose élevée</u> : mortalité (11/30); perte de poids, baisse de la consommation alimentaire; émaciation; baisse de l'activité motrice spontanée; selles molles; baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, diminution des cellules de la moelle osseuse; baisse du poids des testicules et de l'épididyme; atrophie du thymus et des follicules des ganglions lymphatiques; diminution des érythroblastés dans la moelle osseuse; altération des organes reproducteurs des mâles. Mortes ou moribondes, les souris sacrifiées affichaient aussi les symptômes suivants : hyposthénie, hypothermie, bradypnée ou convulsions; baisse des leucocytes, hausse des réticulocytes et diminution du poids du thymus et de l'utérus; augmentation du poids relatif des surrénales; atrophie de l'épiderme, des glandes sébacées et des follicules pileux. <u>Période de récupération après la dose élevée</u> : hausse des plaquettes, des réticulocytes, des cellules de la moelle osseuse; augmentation du poids et hypertrophie de la rate; hématopoïèse extramédullaire splénique; augmentation des myélocytes neutrophiles dans la moelle osseuse.
Rat : 4 semaines	Rat SD-Slc	5	0 179,5 359 538,5	4 semaines Voie orale (gavage)	<u>Dose élevée</u> : légère baisse du gain de poids et de l'ingestion alimentaire (mâles); légère dégénérescence des cryptes rectaux.

¹ 10 lors des 13 premières semaines, 5 lors de la période de récupération

² La dose élevée est passée de 791 mg/kg/jour à 593 mg/kg/jour, au jour 37.

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Rat : 26 semaines	Rat SD-Slc	20	0 179,5 359 538,5	26 semaines Voie orale (gavage)	<u>Doses moyenne ou élevée</u> : baisse du gain de poids et de l'ingestion alimentaire (mâles); augmentation de l'hémoglobine globulaire moyenne, du volume globulaire moyen (très légère); baisse des protéines sériques totales (très légères; mâles); protéinurie. <u>Dose élevée</u> : (mâles seulement) baisse des érythrocytes (très légère); baisse du volume urinaire, augmentation de la densité urinaire; légères altérations histopathologiques dans le rectum (dégénérescence des cryptes, dilatation de la lumière glandulaire, élargissement nucléaire des cryptes ou des cellules épithéliales).
Singe : 4 semaines; toxicinétique	Macaque de Buffon (<i>Macaca fascicularis</i>)	3 (dose élevée : mâles seulement)	0 35,9 179,5 359	4 semaines Voie orale (gavage)	<u>Dose moyenne</u> : diminution des valvules conniventes duodénales et iléales. <u>Doses moyenne ou élevée</u> : selles molles; diarrhée; perte de poids et baisse de l'ingestion alimentaire; baisse des leucocytes, diminution des cellules de la moelle osseuse; diminution du poids du thymus; altérations gastro-intestinales (dilatation de la lumière glandulaire, élargissement nucléaire des cryptes et des cellules épithéliales, atrophie des glandes); atrophie des acini pancréatiques; atrophie des follicules lymphoïdes des ganglions lymphatiques, de la rate et des amygdales; atrophie du thymus; hypoplasie des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse; atrophie des cellules acineuses des glandes salivaires. <u>Dose élevée</u> : mortalité – 2 mâles moribonds ont été sacrifiés; vomissements; de plus, les 2 mâles moribonds présentaient les symptômes suivants : diminution de l'activité motrice spontanée, émaciation, hypothermie, se coucher sur le côté, démarche chancelante; atrophie des muqueuses et des glandes; élargissement de la lumière des glandes; élargissement nucléaire des cryptes et des cellules épithéliales de l'estomac et de l'intestin grêle; atrophie de la muqueuse de la langue et de l'œsophage; dégénérescence et hypertrophie des cellules corticales et hémorragie du cortex surrénalien.
Singe : 13 semaines; toxicinétique	Macaque de Buffon (<i>Macaca fascicularis</i>)	4	0 54 108 215/162 ¹	13 semaines + 4 semaines de récupération Voie orale (gavage)	<u>Doses moyenne ou élevée</u> : selles molles; baisse des érythrocytes, des leucocytes, de l'hématocrite, de l'hémoglobinémie; rate et thymus de petite taille; atrophie des follicules lymphoïdes de la rate; baisse des lymphocytes dans le cortex du thymus. <u>Dose élevée</u> : mortalité – 1 mâle mort; 1 femelle moribonde sacrifiée; baisse de l'ingestion alimentaire; faible poids du thymus et de la rate; atrophie des follicules lymphoïdes des amygdales. Aussi, les singes qui sont morts ou qui étaient sacrifiés parce que moribonds ont présenté les symptômes suivants : diarrhée, démarche chancelante, vomissements, se coucher sur le ventre, baisse de l'activité motrice spontanée, émaciation, hypothermie, pâleur de la muqueuse buccale, perte de poids, diminution des cellules de la moelle osseuse, hausse des plaquettes, augmentation du poids et hypertrophie des surrénales; diminution du tissu adipeux, atrophie du thymus, dégénérescence régressive du tractus gastro-intestinal, des organes lymphatiques et hématopoïétiques. Aucun résultat après la période de récupération.

¹ Jours 0-31 : 215 mg/kg/jour; jours 32-34 : arrêt de l'administration ; jours 35-90 : 162 mg/kg/jour

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Singes : 26 semaines	Macaque de Buffon (<i>Macaca fascicularis</i>)	3	0 18 54 144	26 semaines Voie orale (gavage)	<u>Dose élevée</u> : mortalité (1 femelle moribonde sacrifiée); selles molles; baisse des leucocytes (lymphocytes et neutrophiles segmentés), des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobémie; atrophie du thymus et des follicules lymphoïdes de la rate. De plus, la femelle moribonde sacrifiée a présenté les symptômes suivants : diarrhée; baisse de l'activité motrice spontanée; perte d'appétit; pâleur de la muqueuse buccale; émaciation; décubitus ventral; hypothermie; bradypnée; perte de poids et diminution de l'ingestion d'aliments; diminution des cellules de la moelle osseuse; hausse relative des lymphocytes; baisse : cholestérol total, glucose, Ca, Na, K, Cl; hausse : créatinine, azote uréique sanguin, α_1 -globuline; grosses surrénales; petit thymus; selles liquides dans le côlon, intestin grêle et estomac vides; diminution du poids absolu du cœur, du foie, des reins, du thymus; augmentation du poids relatif du cerveau, des poumons, des surrénales; altérations histopathologiques du système digestif (dégénérescence ou hyperplasie épithéliale de la muqueuse, hyperplasie de la musculature muqueuse, fibroplasie de la sous-muqueuse, aplatissement ou fusionnement des villosités); atrophie des follicules lymphoïdes de la rate; atrophie du thymus; déplétion lymphocytaire du ganglion lymphatique mésentérique; baisse cellulaire de la moelle osseuse; hypoplasie : épithélium pavimenteux de la peau, glande mammaire, langue, œsophage, vagin; atrophie du follicule pileux; dégranulation des acini pancréatiques (les îlots du pancréas n'étaient pas touchés).
Singe : 52 semaines; toxicinétique	Macaque de Buffon (<i>Macaca fascicularis</i>)	4	0 36 72 108	52 semaines Voie orale (gavage)	<u>Tous les groupes traités</u> : augmentation reliée à la dose de la salivation après dose; légère diminution de la numération leucocytaire; déviation à gauche de la formule d'Arneth liée à la dose. <u>Dose élevée</u> : régurgitation; diminution du poids relatif du thymus (marginale) avec baisse des lymphocytes du cortex; prolifération des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse.

Études sur le pouvoir cancérigène

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} /sexe/ groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris : 24 mois Étude sur le pouvoir cancérigène	Souris BDF1	50	0 – Témoin 1 0 – Témoin 2 30, 60, 90	24 mois Voie orale (mélange alimentaire)	<u>Faible dose</u> : hausse du volume globulaire moyen et de l'hémoglobine globulaire moyenne (femelles seulement). <u>Dose moyenne</u> : hausse du volume globulaire moyen et de l'hémoglobine globulaire moyenne, baisse des érythrocytes et du poids des testicules. <u>Dose élevée</u> : baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hausse du volume globulaire moyen, de l'hémoglobine globulaire moyenne et des plaquettes, baisse du poids du thymus et des testicules (mâles seulement). Aucune manifestation de potentiel oncogène.

Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique

Sujet	Système d'évaluation	Concentration de capécitabine	Durée d'incubation	Données sur le pouvoir génotoxique et autres
Mutation des cellules bactériennes (exploration)	Test d'Ames : méthode d'incorporation standard avec les souches TA98 et TA100 de <i>Salmonella typhi murium</i> , avec ou sans activation métabolique (mélange S9)	4 à 1000 µg/vase de pétri	48 h	Aucune activité mutagène, avec ou sans activation métabolique.
Mutation génique dans des cellules de mammifères en culture	Cellules pulmonaires de hamster chinois V79/HPRT avec ou sans activation métabolique	100 à 4000 µg/ml (sans activation) 100 à 5000 µg/ml (avec activation)	16 h (sans activation) 5 h (avec activation)	Aucune activité mutagène, avec ou sans activation métabolique. Cytotoxicité Viabilité cellulaire relative : 42-51 % à 4000 µg/ml sans activation métabolique 50-92 % à 5000 µg/ml avec activation métabolique
Aberration chromosomique (<i>in vitro</i>)	Lymphocytes humains du sang périphérique, avec ou sans activation métabolique	50 à 500 µg/ml (sans activation) 250 à 3600 µg/ml (avec activation)	24 et 48 h (sans activation) 3 h (avec activation)	<u>Sans activation métabolique</u> Clastogène et cytotoxique à 250 et à 500 µg/ml. <u>Avec activation métabolique</u> Non clastogène et non cytotoxique.
Aberration chromosomique (<i>in vivo</i>)	Test du micronoyau de souris Souche : Albinos Füllinsdorf Moro	<u>Dose orale (mg/kg)</u> 500 1000 2000	<u>Délai après la dose</u> 24 h 24 h 24 et 48 h	La fréquence d'érythrocytes polychromatiques micronucléés n'avait pas augmenté de façon statistiquement significative aux différents échantillonnages. Aucun signe de toxicité dans les cellules de la moelle osseuse.

Études sur la reproduction et la tératologie

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} / sexe/dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris : fertilité	Souris BDF1	24	0 190 380 760	<u>Mâles</u> : 28 jours avant, jusqu'à confirmation de la conception <u>Femelles</u> : 14 jours avant et pendant l'accouplement, jusqu'au jour 6 de gestation Voie orale (gavage) Récupération : après l'arrêt du traitement, les femelles sous fortes doses dont l'accouplement a échoué ont été soumises à un nouvel accouplement avec des mâles témoin ou sous fortes doses.	Parents Aucune mort imputable au médicament. <u>Dose élevée</u> : perte de poids et diminution de l'ingestion alimentaire, émaciation, légère baisse de l'activité motrice spontanée; diminution de l'indice d'accouplement (à cause d'une perturbation du cycle œstral) et de l'indice de fécondité chez la femelle; diminution du poids des testicules et de l'épididyme; dégénérescence et réduction des spermatoocytes et des spermatides dans les testicules; augmentation des cellules spermatogéniques dégénérées dans l'épididyme; aucun fœtus vivant; augmentation des résorptions (morts précoces). <u>Dose moyenne</u> : diminution du nombre de fœtus vivants; augmentation des résorptions (morts précoces). Fœtus Légère diminution du poids des fœtus femelles; légère augmentation du nombre de fœtus ayant des anomalies externes. Récupération Disparition des effets indésirables. Aucun effet indésirable sur la performance reproductrice, la viabilité fœtale ou le poids corporel; aucune malformation fœtale.
Souris : embryotoxicité et pouvoir tératogène	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées	0 198 395 791	Jours 6-15 de la gestation (1 ^{er} jour de gestation = jour 0) Voie orale (gavage)	Mères Aucune mort imputable au médicament. <u>Tous les groupes traités</u> : diminution du gain de poids et de l'ingestion alimentaire dépendant de la dose; diminution du nombre de fœtus vivants et augmentation du taux de résorptions précoces <u>Dose élevée</u> : aucun fœtus vivant <u>Doses moyenne et élevée</u> : résorptions complètes dans la plupart des cas <u>Dose moyenne</u> : une seule mère a eu des fœtus vivants <u>Faible dose</u> : légère augmentation du nombre de résorptions tardives Fœtus <u>Dose moyenne</u> : oligodactylie <u>Doses moyenne et élevée</u> : faible poids <u>Faible dose</u> : fissure palatine, anophtalmie, microphtalmie, oligodactylie, polydactylie, syndactylie, queue tordue, ventricules cérébraux dilatés

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} / sexe/dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris : embryotoxicité et pouvoir téragène (supplément de l'étude n° 2302)	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées	0 25 50 100	Jours 6-15 de la gestation (1 ^{er} jour de gestation = jour 0) Voie orale (gavage)	Mères Tous les groupes : aucune mort imputable au médicament <u>Dose élevée</u> : légère diminution du gain de poids et de l'ingestion alimentaire Fœtus Aucun effet lié au traitement.
Souris : embryotoxicité et pouvoir téragène (segment II : évaluation des souriceaux F1)	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées	0 50 100 200	Jours 6-15 de la gestation (1 ^{er} jour de gestation = jour 0) Voie orale (gavage)	Mères Aucune mort imputable au médicament. <u>Dose élevée</u> : légère diminution du gain de poids et de l'ingestion alimentaire; gestation légèrement prolongée Souriceaux <u>Dose élevée</u> : moins de nouveau-nés vivants, baisse de l'indice de viabilité du jour 0 au jour 4 après la naissance; légère diminution du gain de poids, davantage de souriceaux ayant des anomalies squelettiques (crâne bombé, queue tordue); retard de l'ossification; légère augmentation de l'ambulation lors de l'épreuve du champ ouvert. <u>Doses moyenne et élevée</u> : morts avec crâne bombé et hydrocéphalie; nécropsie révélant une rate élargie avec hématoïèse extramédullaire
Singe : préliminaire; embryotoxicité et pouvoir téragène	Macaque de Buffon (<i>Macaca fascicularis</i>)	2 femelles gravides	90 180	Jours 20-50 de la gestation Voie orale (gavage)	Mères Aucune mort dans aucun groupe. <u>Dose élevée</u> : avortement (1 entre les jours 40 et 50 de gestation) <u>Doses faible et élevée</u> : mort embryonnaire (1 dans le groupe sous dose élevée, le jour 40 de la gestation; 1 dans le groupe sous faible dose, le jour 50 de la gestation); baisse de l'ingestion alimentaire chez les femelles dont les embryons sont morts, et un avortement Fœtus <u>Doses faible et élevée</u> : aucune anomalie placentaire ou externe chez les embryons morts ni chez les fœtus vivants <u>Faible dose</u> : un fœtus mâle normal; aucune anomalie du poids corporel, ni dans les caractéristiques viscérales ou squelettiques

Sujet	Espèce/ souche	N ^{bre} / sexe/dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/Voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Singe : embryotoxicité et pouvoir tératogène	Macaque de Buffon (<i>Macaca fascicularis</i>)	5 femelles gravides	0 22,5 45 90	Jours 20-50 de la gestation Voie orale (gavage)	Mères Aucune mort maternelle ni effet indésirable. <u>Dose élevée</u> : avortement (1 entre les jours 30 et 40 de gestation) <u>Dose faible</u> : mort embryonnaire (1 le jour 30 de gestation) Fœtus Aucune altération liée au traitement n'a été observée à l'examen des fœtus vivants.
Souris : périodes périnatale et postnatale (segment III)	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées (génération F0)	0 100 200 400	Du jour 15 de la gestation à la lactation, jusqu'au jour 20 <i>post partum</i> (1 ^{er} jour de gestation = jour 0 de gestation) (1 ^{er} jour de lactation = jour 0 de lactation)	Mères Aucune mort ni effet indésirable imputable au traitement. Souriceaux (F1) Aucune observation imputable au traitement.

RÉFÉRENCES

1. Bajetta E, Carnaghi C, Somma L, Stampino CG. A pilot safety study of capecitabine, a new oral fluoropyrimidine, in patients with advanced neoplastic disease. *Tumori* 1996;82(5):450-452.
2. Blum JL *et al.* Multicentre phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493.
3. Body J. Clinical trials in metastatic breast cancer to bone: past-present-future. *Can J Oncol (Suppl)* 1995;5(1).
4. Capecitabine-Drugs of the Future. 1996;21(4):358-360.
5. Clippe C, Freyer G, Milano G, Trillet-Lenoir V. Lethal toxicity of capecitabine due to abusive folic acid. *Clin Oncol* 2003;15:1-2.
6. Dirix LY, Bisset D, van Oosterom. A phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with advanced and/or metastatic tumours (résumé de réunion). *Ann Oncol* 1996;7 (Suppl 5):5980.
7. Findlay M, Cutsem E Van, Kocha W *et al.* A randomized phase II study of Xeloda (capecitabine) in patient with colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:227a.
8. Henderson IC. Principles in the management of metastatic disease, chemotherapy for metastatic disease. In Harris JR, Hellman S, Henderson IC *et al* (édit.): *Breast Diseases*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1991:604-665.
9. Hoff PM *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-2292.
10. Lui G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110-115.
11. Kawashima A., Kobayashi K, Abo T, Imamura I. Toxicological assessment of a novel anti-tumour agent capecitabine (Ro 09-1978, 5'-DFCR derivative). *J Toxicological Sciences* 1995;20(4):514.
12. Kaye SB, Ishitsuka H, Griffin T *et al.* Capecitabine. An oral tumour activated fluoropyrimidine carbamate. *Congrès mondial du Collège international des chirurgiens*. 1996;1:121-125.
13. O'Shaugnessy J *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812-2823.
14. Pazdur R, Ishitsuka H, Reigner B *et al.* Capecitabine: clinical development. *Cancer Investigation* 1997;15 (Suppl 1):18-19.
15. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S *et al.* Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-FU-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial.

Ann Oncol 2003;14:1735-1743.

16. Schuller J, Cassidy J, Reigner BG *et al.* Tumour selectivity of Xeloda in colorectal cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:797.
17. Twelves C, Wong A, Nowacki M *et al.* Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-2704.
18. Van Cutsem E *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001;19(21):4097-4106.
19. Villalona Calero M, Moczygemba J, Atkins I *et al.* Paclitaxel-Capecitabine: results of a dual escalation phase I and pharmacokinetic study (résumé). Ann Oncol 1996;7 (Suppl 5):611.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **XELODA**®

Comprimés de capécitabine

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de XELODA pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur XELODA. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

XELODA est un médicament sur ordonnance qui sert à traiter certains types de cancer.

Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III

XELODA est administré pour le traitement d'un cancer du côlon après une excision chirurgicale complète de façon à prévenir ou à retarder le retour des cellules cancéreuses.

Cancer avancé ou métastatique

XELODA est administré pour le traitement d'un *cancer du sein avancé ou métastatique*. Métastatique signifie que le cancer du sein s'est répandu ailleurs. Si le cancer du sein n'a pas répondu à d'autres médicaments de chimiothérapie, XELODA peut être l'un des traitements envisagés. XELODA peut être prescrit seul ou en association avec un médicament de chimiothérapie appelé Taxotere® ou docétaxel.

On utilise aussi XELODA pour le *cancer colorectal métastatique* qui s'est répandu au-delà du côlon ou du rectum. XELODA fait partie des choix de traitement à envisager. XELODA peut être prescrit seul ou en association avec un médicament de chimiothérapie appelé Eloxatin® (aussi appelé oxaliplatine).

Effets de ce médicament

XELODA appartient à une famille de médicaments que l'on nomme fluoropyrimidines. L'action de ces médicaments interfère avec la croissance des cellules qui se multiplient rapidement, y compris les cellules cancéreuses. De lui-même, XELODA est inactif. Cependant, une fois absorbé, XELODA est transformé dans l'organisme, le plus souvent dans la tumeur (les cellules cancéreuses). C'est alors qu'il devient un médicament anticancéreux utilisé couramment, le 5-fluoro-uracile (aussi appelé 5-FU). Chez certaines personnes, le 5-FU tue les cellules cancéreuses et diminue la taille de la tumeur.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- Allergie à l'ingrédient médicamenteux (capécitabine) ou au 5-fluoro-uracile
- Allergie à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux (voir « **Ingrédients non médicinaux** »)
- Maladie rénale sévère
- Votre corps n'a pas d'enzyme DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase).

- Prise de brivudine, de sorivudine ou de substances d'une classe similaire¹ dans les 4 dernières semaines pour traiter le zona (ou la varicelle)

Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de XELODA est la capécitabine.

Ingrédients non médicinaux

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxydes de fer (jaune et rouge), lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, oxyde de titane.

Présentation

XELODA est offert en comprimés que l'on prend par la bouche. Les comprimés sont pelliculés et ovales.

Les comprimés XELODA existent en deux doses.

Les comprimés à 150 mg sont de couleur pêche pâle et portent l'inscription « XELODA » sur un côté et « 150 » sur l'autre. Les comprimés à 150 mg sont présentés en flacons de 60 comprimés ou en boîtes de plaquettes alvéolées de 60 comprimés (10 comprimés par plaquette alvéolée et 6 plaquettes alvéolées par boîte).

Les comprimés à 500 mg sont de couleur pêche et portent l'inscription « XELODA » sur un côté et « 500 » sur l'autre. Les comprimés à 500 mg sont présentés en flacons de 120 comprimés ou en boîtes de plaquettes alvéolées de 120 comprimés (10 comprimés par plaquette alvéolée et 12 plaquettes alvéolées par boîte).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves sont les suivants :

- **déshydratation sévère susceptible de causer une défaillance rapide des reins, y compris l'insuffisance rénale pouvant mener au décès;**
- **tout comme des agents anticancéreux de la même classe, une toxicité risquant de provoquer une mort subite causée par des problèmes cardiaques, y compris des battements de cœur irréguliers;**
- **réactions cutanées sévères, comme le syndrome de la paume des mains et de la plante des pieds, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;**
- **effets toxiques sévères dus au 5-FU et causés par un déficit en activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme liée à la dégradation en fluoro-uracile. Des cas de décès ont été signalés.**
- **augmentation de l'effet de médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme la warfarine, menant à des effets secondaires graves**

¹ La commercialisation de la sorivudine et de ses analogues chimiques, telle la brivudine, n'est pas autorisée au Canada.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre XELODA dans les cas suivants :

- si vous avez déjà fait une mauvaise réaction à la capécitabine, au 5-FU ou à l'un des ingrédients non médicinaux.
- si vous êtes allergique à d'autres médicaments, aliments ou colorants.
- si on vous a dit que vous n'avez pas l'enzyme DPD.
- si vous prenez d'autres médicaments (y compris ceux qui ne vous ont pas été prescrits par votre médecin).
- si vous prenez de la warfarine (Coumadin®); votre médecin devra peut-être mesurer plus souvent la vitesse de coagulation de votre sang.
- si vous prenez de la phénytoïne (Dilantin®) ou de la fosphénytoïne (Cerebyx®); votre médecin devra peut-être mesurer plus souvent la concentration de phénytoïne dans votre sang.
- si vous avez une maladie qui pourrait causer des problèmes de rein, de foie ou de cœur.
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou vous allaitez.

L'innocuité (sécurité) et l'efficacité de XELODA chez les personnes ayant moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Ces renseignements aideront votre médecin à décider avec vous si vous devriez prendre XELODA et s'il convient de prendre des précautions particulières pendant que vous prenez ce médicament.

Quels sont les autres points à retenir lorsqu'on prend XELODA?

- XELODA peut affecter la fertilité chez les hommes et les femmes fertiles.
- Femmes : si vous êtes en âge de procréer, vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez XELODA et il est recommandé de prendre un test de grossesse pour vérifier que vous n'êtes pas enceinte. Aucune étude de recherche n'a été effectuée chez les femmes enceintes. Toutefois, les études chez l'animal suggèrent que XELODA risque de causer de sérieux torts à un enfant à naître. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par XELODA et durant 6 mois après l'administration de la dernière dose. En cas de grossesse durant le traitement par XELODA, il s'impose d'expliquer le risque potentiel encouru par le fœtus.
- Hommes : si vous êtes un homme, il est conseillé de ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par XELODA et durant 3 mois après l'administration de la dernière dose.
- Vous devez arrêter d'allaiter durant le traitement par XELODA et pour deux semaines après l'administration de la dernière dose.
- Si vous avez plus de 65 ans ou si vous avez (ou avez eu) une maladie cardiaque, vous pourriez être plus sensible à XELODA. Portez une attention particulière aux effets indésirables possibles.
- Si vous avez plus de 80 ans, votre estomac peut être plus sensible à XELODA. Portez une attention particulière aux

effets indésirables possibles.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : XELODA peut vous faire ressentir du vertige, de la nausée ou de la fatigue. Il est donc possible que XELODA affecte votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines.

Si vous présentez un syndrome d'érythème palmoplantaire persistant ou grave pendant le traitement par XELODA, cela peut finalement mener à la perte de vos empreintes digitales, ce qui pourrait nuire à votre identification au moyen d'un lecteur d'empreintes digitales.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments pouvant interagir avec XELODA :

- médicaments utilisés pour traiter les crises épileptiques (p. ex. phénytoïne et fosphénytoïne)
- médicaments pour éclaircir le sang (p. ex. warfarine et phenprocoumone)
- médicaments pour traiter les aigreurs d'estomac et l'indigestion (p. ex. Maalox®)
- la leucovorine, médicament utilisé pour prévenir les effets néfastes de la chimiothérapie
- certains médicaments utilisés spécifiquement contre les infections virales (p. ex. la sorivudine et la brivudine²)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

Votre médecin vous a prescrit XELODA après avoir étudié soigneusement votre cas. Ce médicament ne convient pas à tout le monde, même si certaines personnes semblent avoir des problèmes semblables aux vôtres. Ne donnez XELODA à personne d'autre.

La dose habituelle de XELODA dépend de votre surface corporelle. Votre médecin calculera la dose appropriée dans votre cas.

Il est possible que votre dose se compose à la fois de comprimés à 150 mg et de comprimés à 500 mg. **Il est donc nécessaire de différencier correctement les comprimés chaque fois que vous prenez XELODA.** Sinon, vous risquez un surdosage (trop de médicament) ou un sous-dosage (pas assez de médicament).

Avalez les comprimés XELODA en entier, avec de l'eau. Prenez les comprimés dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas (le petit déjeuner et le repas du soir). Les comprimés XELODA ne doivent être ni écrasés ni fractionnés. Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés XELODA en entier, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Prenez les comprimés deux fois par jour (le matin et le soir), comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne prenez pas plus que

² La sorivudine et ses analogues chimiques, tels que la brivudine, ne sont pas approuvés au Canada.

vosre dose prescrite; n'en prenez ni plus souvent, ni pendant plus longtemps que vous l'a recommandé votre médecin.

XELODA se prend en cycles de 21 jours. Cela signifie que d'abord vous prenez XELODA pendant 14 jours, puis vous n'en prenez plus pendant 7 jours. La période de repos est essentielle. Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement dont vous aurez besoin.

Pour le traitement du cancer du côlon après une excision chirurgicale complète, XELODA est généralement pris pendant huit cycles de 21 jours (c'est-à-dire un total de 24 semaines, ou environ 6 mois).

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose de XELODA, ne prenez pas du tout la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle et consultez votre médecin. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments peuvent entraîner des réactions indésirables. Avisez votre médecin, votre infirmier(ère) ou votre pharmacien(ne) le plus tôt possible si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par XELODA.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	Diarrhée Ulcères dans la bouche ou la gorge (ce que l'on appelle « stomatite ») Fatigue Nausées Vomissements Picotement, engourdissement, douleur, enflure, rougeur ou ampoules sur la paume des mains ou la plante des pieds (ce que l'on appelle « syndrome de la paume des mains et de la plante des pieds »)		✓	
Fréquent	Moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang Augmentation du risque d'infection Augmentation du risque de saignement anormal Déshydratation (soif accrue, bouche sèche ou pâteuse)		✓	
Rare	Faiblesse, manque d'énergie, essoufflement, confusion		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<p>Très rare</p> <p>Réactions cutanées graves (rougeur, douleur, enflure ou ampoules aux lèvres, aux yeux ou à la bouche, peau qui pèle) et symptômes ressemblant à la grippe</p> <p>Faiblesse des jambes et des mains, somnolence, convulsions généralisées, maux de tête et trouble de la vision</p>		✓	

Arrêtez de prendre XELODA et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous remarquez les effets indésirables ci-dessous. Votre médecin peut ajuster votre traitement par XELODA à une dose qui vous convient mieux, ce qui devrait aider à réduire les effets indésirables et les empêcher de s'aggraver.

Diarrhée

- Aller à la selle au moins 4 fois plus souvent par jour que ce qui est normal ou avoir de la diarrhée pendant la nuit.
- Si vous avez une colostomie, ce serait avoir davantage de liquide et d'eau dans le sac de colostomie.
- Toute diarrhée associée à des ulcères dans la bouche qui vous empêchent de boire suffisamment de liquides.

Vomissements

- Vomir plus d'une fois en 24 heures, en particulier en association avec une diarrhée.

Nausées

- Perdre l'appétit ou, tous les jours, manger moins que d'habitude.

Stomatite

- Ulcères, rougeurs ou enflure dans la bouche ou la gorge, qui font mal.

Syndrome de la paume des mains et de la plante des pieds

- Douleur, rougeur, enflure, ulcères ou ampoules aux pieds et aux mains.

Infection

- Fièvre; température de 38,0 °C ou plus.
- Signes d'infection comme un mal de gorge, une toux ou de la douleur en urinant.

Problèmes cardiaques

- Douleurs dans la poitrine, fréquence cardiaque anormale, œdème dans les extrémités.

Votre médecin pourrait réduire la dose de XELODA ou arrêter le traitement par XELODA pendant quelques temps. S'ils sont détectés rapidement, la plupart de ces effets indésirables s'améliorent généralement après l'arrêt du traitement par XELODA. S'ils ne s'améliorent pas après 2 à 3 jours, communiquez de nouveau avec votre médecin. Une fois que ces effets indésirables se seront améliorés, votre médecin vous indiquera si vous devez recommencer à prendre XELODA et quelle dose est appropriée pour vous.

Les effets indésirables peuvent être différents quand on prend XELODA en association avec Taxotere® (docétaxel). Par exemple, cette association peut donner lieu aux effets indésirables susmentionnés, qui peuvent se produire avec XELODA seul, ainsi qu'aux effets indésirables suivants : perte de cheveux, faiblesse, rétention d'eau, changements au niveau des ongles et neuropathie périphérique (engourdissement, picotements et brûlure au niveau des mains et des pieds), constipation, douleurs abdominales, indigestion, sécheresse de la bouche, éruption cutanée, faiblesse, douleurs, perturbations du goût, maux de tête, étourdissements, incapacité à dormir, perte ou diminution de l'appétit, déshydratation, maux de dos. Veuillez consulter votre médecin pour en savoir davantage sur les effets indésirables possibles de l'association de XELODA et de Taxotere® (docétaxel).

Si ces effets ou tout autre effet imprévu pendant le traitement par XELODA vous inquiètent, parlez-en à votre médecin, à votre infirmier(ère) ou à votre pharmacien(ne).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par XELODA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

Conservez-le à la température ambiante (15-30 °C), dans le contenant ou l'emballage d'origine avec son étiquette.

XELODA étant un médicament cytotoxique, il requiert une manipulation particulière. Il est nécessaire d'utiliser le matériel et les méthodes d'élimination qui conviennent pour ce médicament. Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :

- **déclaration en ligne au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire->**

[declaration-effets-secondaires-consommateur.html](#);

- par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345;
- remplir un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et l'envoyer :
 - par télécopieur, au 1-866-678-6789 ou
 - par courrier, au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

On peut trouver des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des réactions indésirables sur le site Web de MedEffet™ Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-effets-secondaires-consommateur.html>.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse www.rochecanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 2 juillet 2019

© Copyright 1998-2019, Hoffmann-La Roche Limitée
XELODA® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.

 Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8