

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>**APO-CAPECITABINE**

Comprimés de capécitabine, USP

Comprimés à 150 mg et à 500 mg

Agent antinéoplasique

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
Canada M9L 1T9

Date de l'homologation  
initiale :  
12 février 2016

Date de révision :  
14 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256530

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	02/2022
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	02/2022
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières	02/2022

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées.....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	8
4.5 Dose oubliée .....	13
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>13</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...</b>	<b>14</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>15</b>
7.1 Populations particulières .....	21
7.1.1 Femmes enceintes : .....	21

7.1.2	Femmes qui allaitent : .....	22
7.1.3	Enfants (< 18 ans) : .....	22
7.1.4	Personnes âgées : .....	22
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>23</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables du médicament.....	23
8.2	Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques .....	23
8.3	Effets indésirables moins fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques ....	25
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	33
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	39
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>39</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	39
9.5	Interactions médicament-aliment .....	41
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>41</b>
10.1	Mode d'action .....	41
10.3	Pharmacocinétique .....	42
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>46</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>46</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>47</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>47</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>47</b>
14.1	Méthodologie et aspects démographiques des études.....	47
14.2	Résultats des études .....	48
14.3	Études de biodisponibilité comparative .....	57

<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>62</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>75</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>76</b>

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

### **1 INDICATIONS**

**Précaution : APO-CAPECITABINE (capécitabine) est un médicament puissant qui doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans la chimiothérapie anticancéreuse.**

APO-CAPECITABINE (capécitabine) est indiqué dans les cas suivants :

#### **Cancer colorectal**

##### **Monothérapie**

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

##### **Traitement d'association**

APO-CAPECITABINE 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 d'APO-CAPECITABINE et d'oxaliplatine serait moins efficace chez les patients de plus de 65 ans. Les études cliniques évoquent une hausse de l'incidence des événements indésirables. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

#### **Cancer du sein**

##### **Monothérapie**

APO-CAPECITABINE 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**

APO-CAPECITABINE 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.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la capécitabine chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies;

par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé une indication de ce médicament en pédiatrie (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

## 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : 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. Toutefois, les caractéristiques pharmacodynamiques des personnes âgées les rendraient plus sensibles aux effets toxiques du 5-FU (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

## 2 CONTRE-INDICATIONS

La capécitabine est contre-indiquée chez les patients qui sont hypersensibles à la capécitabine ou au 5-fluorouracile, ou à l'un des ingrédients du médicament, y compris les ingrédients non médicinaux, ou éléments du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);

La capécitabine est contre-indiquée chez les patients qui présentent :

- une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine calculée inférieure à 30 mL/min ou 0,5 mL/s).
- une absence complète 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 lignes directrices en vigueur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase \(DPD\) et Surveillance et essais de laboratoire](#)).

En raison d'une interaction médicamenteuse potentiellement mortelle, APO-CAPECITABINE ne doit pas être administré en concomitance avec la sorivudine<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> La vente de la sorivudine et de ses analogues chimiques, comme la brivudine, n'est pas autorisée au Canada.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### 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 APO-CAPECITABINE et corriger la déshydratation (voir [Endocrinologie 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 la capécitabine (voir [Effets cardiovasculaires](#) ci-dessous).
- APO-CAPECITABINE peut provoquer des réactions cutanées graves, notamment le syndrome main-pied, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. En présence d'un événement de grade 2 (ou plus), interrompre immédiatement l'administration d'APO-CAPECITABINE (voir Système immunitaire et Appareil cutané, ci-dessous).
- De graves effets toxiques imprévus (p. 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 fluorouracile. 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 lignes directrices en vigueur (voir [Endocrinologie et métabolisme – déficit en DPD](#), ci-dessous).
- Une altération des paramètres de coagulation ou des saignements ont été signalés chez des patients prenant la capécitabine en association avec des anticoagulants coumariniques, dont la warfarine. Surveiller régulièrement les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques en association avec APO-CAPECITABINE, afin de détecter les altérations des paramètres de coagulation (temps de Quick ou rapport international normalisé [RIN]) et d'ajuster la dose d'anticoagulant en conséquence (voir [Hématologie](#) ci-dessous).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- APO-CAPECITABINE est conçu pour une administration prolongée, à moins que la situation clinique ne s'y prête pas.
- Les comprimés APO-CAPECITABINE doivent être avalés en entier avec de l'eau, dans les 30 minutes suivant un repas.

- Les comprimés APO-CAPECITABINE ne doivent être ni écrasés ni fractionnés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- Si les patients ne peuvent pas avaler les comprimés APO-CAPECITABINE 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 [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- **Monothérapie** : La posologie d'APO-CAPECITABINE (capécitabine) recommandée est de 1 250 mg/m<sup>2</sup>, pris deux fois par jour (matin et soir, pour un total quotidien de 2 500 mg/m<sup>2</sup>), pendant 14 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours.

Dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, APO-CAPECITABINE devrait être administré pendant un total de 8 cycles (ou 24 semaines).

- **Cancer colorectal, association avec l'oxaliplatine** : en association avec l'oxaliplatine, la posologie d'APO-CAPECITABINE recommandée est de 1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours. La première dose d'APO-CAPECITABINE 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 administrée à raison de 130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 2 heures.

L'administration préventive d'un antiémétique adéquat aux patients recevant l'association d'APO-CAPECITABINE 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 initiale d'APO-CAPECITABINE recommandée est de 1 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours et administrés avec 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines (voir [14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Résultats de l'étude, 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 APO-CAPECITABINE.

## Calcul de la dose

La dose d'APO-CAPECITABINE est calculée en fonction de la surface corporelle. Les tableaux 1 et 2 donnent des exemples de calcul de la dose standard ou réduite d'APO-CAPECITABINE pour une dose initiale de 1 250 ou 1 000 mg/m<sup>2</sup>.

**Tableau 1 Calcul de la dose standard ou réduite d'APO-CAPECITABINE en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1 250 mg/m<sup>2</sup>**

	Dose de 1 250 mg/m <sup>2</sup> (2 fois par jour)				
	Dose complète  1 250 mg/m <sup>2</sup>	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %)  950 mg/m <sup>2</sup>	Dose réduite (50 %)  625 mg/m <sup>2</sup>
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	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 2 Calcul de la dose standard ou réduite d'APO-CAPECITABINE en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1 000 mg/m<sup>2</sup>**

	Dose de 1 000 mg/m <sup>2</sup> (2 fois par jour)				
	Dose complète  1 000 mg/m <sup>2</sup>	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %)  750 mg/m <sup>2</sup>	Dose réduite (50 %)  500 mg/m <sup>2</sup>
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	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
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 pour l'ajustement posologique**

Les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement. On peut remédier à la toxicité due à l'administration d'APO-CAPECITABINE par un traitement symptomatique, une pause dans la médication ou l'ajustement posologique. Une fois que la dose d'APO-CAPECITABINE 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 d'APO-CAPECITABINE sont présentés dans le tableau 11.

**Tableau 3 Ajustement posologique recommandé durant l'administration d'APO-CAPECITABINE**

Grade de toxicité selon l'INCC*	Durant un traitement	Au cycle suivant (% de la dose initiale)
<b>Grade 1</b>	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
<b>Grade 2</b>		
- 1 <sup>re</sup> apparition	Arrêter jusqu'à régression au grade 0 ou 1	100 %
- 2 <sup>e</sup> apparition	Arrêter jusqu'à régression	75 %
- 3 <sup>e</sup> apparition	Arrêter jusqu'à régression	50 %
- 4 <sup>e</sup> apparition	Arrêter définitivement le traitement	
<b>Grade 3</b>		
- 1 <sup>re</sup> apparition	Arrêter jusqu'à régression	75 %
- 2 <sup>e</sup> apparition	Arrêter jusqu'à régression	50 %
- 3 <sup>e</sup> apparition	Arrêter définitivement le traitement	
<b>Grade 4</b>		
- 1 <sup>re</sup> 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 <sup>e</sup> 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 main-pied et l'hyperbilirubinémie, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Des ajustements posologiques ne sont pas recommandés en cas d'événements de grade 1. Devant un événement de grade 2 ou 3, le traitement par APO-CAPECITABINE doit être interrompu. Lorsque l'événement s'est résorbé ou que son intensité est passée au grade 1, il est possible de reprendre le traitement par APO-CAPECITABINE, soit à la même posologie, soit d'après l'ajustement indiqué dans le tableau 3 si APO-CAPECITABINE est administré en monothérapie. Un événement 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 APO-CAPECITABINE d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'effet toxique modéré ou grave. Les doses d'APO-CAPECITABINE qui n'ont pas été prises à cause des événements de toxicité ne sont pas remplacées.

**Hématologie :** Les patients dont, initialement, la numération de neutrophiles est inférieure à  $1,5 \times 10^9/L$  ou la numération plaquettaire est inférieure à  $100 \times 10^9/L$  ne peuvent pas recevoir APO-CAPECITABINE. Si un examen de laboratoire fortuit révèle un effet toxique hématologique de grade 3 ou 4 pendant un cycle, arrêter la prise d'APO-CAPECITABINE.

**Traitement d'association :** Les ajustements posologiques nécessaires en présence de toxicité lorsqu'APO-CAPECITABINE est associé à d'autres agents doivent se conformer aux directives du tableau 3 ci-dessus, pour ce qui est d'APO-CAPECITABINE, ainsi qu'à la monographie de tout autre agent concerné.

Au début d'un cycle de traitement, si le traitement par APO-CAPECITABINE 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 APO-CAPECITABINE, il convient de poursuivre l'administration d'APO-CAPECITABINE 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 d'APO-CAPECITABINE pourra reprendre au moment où les conditions nécessaires à la reprise d'APO-CAPECITABINE sont satisfaites.

Ces recommandations s'appliquent à toutes les indications ainsi qu'aux populations particulières.

### **Ajustement de la posologie initiale dans les populations particulières**

**Insuffisance hépatique :** Il est inutile d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée due à des métastases hépatiques. Le cas de l'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Insuffisance rénale :** Il est recommandé d'instaurer le traitement à 75 % de la dose initiale de  $1\ 250\ mg/m^2$  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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

[10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et 7 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 APO-CAPECITABINE dans les cas d'insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Surveiller attentivement le patient et arrêter rapidement le traitement si un événement indésirable 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 d'APO-CAPECITABINE. 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 1.

**Personnes âgées** : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale d'APO-CAPECITABINE. Toutefois, dans le cas de la monothérapie par la capécitabine dans le traitement du cancer métastatique, les événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient plus fréquents 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 la capécitabine et d'autres agents, les effets indésirables du médicament de grade 3 ou 4 liés au traitement et les effets indésirables du médicament 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 la capécitabine en association avec le docétaxel, une plus forte incidence d'événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et d'événements indésirables graves liés au traitement a été observée chez les patientes de 60 ans ou plus.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si vous oubliez une dose d'APO-CAPECITABINE, ne prenez pas du tout la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle et consultez votre médecin. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

## **5 SURDOSAGE**

La surdose aiguë 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 aplasie médullaire. Le traitement de la surdose 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'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 4 - Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement**

Voie Administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 150 mg et à 500 mg	croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

### Composition :

Chaque comprimé APO-CAPECITABINE à 150 mg et à 500 mg contient respectivement 150 mg et 500 mg de capécitabine. En plus de l'ingrédient actif (la capécitabine), chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

### Conditionnement :

APO-CAPECITABINE est offert sous forme de comprimés pelliculés à 150 mg ou à 500 mg.

Les comprimés APO-CAPECITABINE à 150 mg sont de couleur pêche pâle, ovales, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « C150 » de l'autre. Ils sont présentés en flacons de PEHD contenant 100 comprimés ou en boîtes de plaquettes alvéolées contenant 100 comprimés, soit 10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

Les comprimés APO-CAPECITABINE à 500 mg sont de couleur pêche, ovales, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « C500 » de l'autre. Ils sont offerts en flacons de PEHD contenant 100 comprimés ou en boîtes de plaquettes alvéolées contenant 100 comprimés, soit 10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### Généralités

**En cas de toxicité du traitement, l'administration d'APO-CAPECITABINE 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 main-pied, nausées, hyperbilirubinémie, vomissements ou stomatite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).**

Il importe de renseigner les patients et leurs aidants des effets indésirables connus d'APO-CAPECITABINE, surtout la diarrhée, les nausées, les vomissements, la stomatite et le syndrome main-pied. La fréquence de l'administration d'APO-CAPECITABINE par voie orale permet d'ajuster la dose spécifique du patient au cours du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La plupart des effets indésirables sont réversibles et ne nécessitent pas l'abandon du traitement, mais des doses peuvent être omises ou réduites (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients doivent apprendre à détecter et à signaler les signes de toxicité de grade 2 couramment associés au traitement par APO-CAPECITABINE (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

Si APO-CAPECITABINE est prescrit en association avec le docétaxel, les patients et leurs aidants doivent être informés des effets indésirables connus de cette association (voir le tableau 3).

**Diarrhée :** On doit aviser les patients qui présentent une diarrhée de grade 2 (augmentation de 4 à 6 défécations par jour ou selles nocturnes) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre APO-CAPECITABINE. Les antidiarrhéiques standard (p. ex. lopéramide) s'imposent pour le traitement symptomatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Nausées :** On doit aviser les patients qui présentent 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 APO-CAPECITABINE. L'administration d'agents antinauséeux standard s'impose pour la maîtrise des symptômes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Vomissements :** On doit aviser les patients qui présentent des vomissements de grade 2 (2 à 5 épisodes en 24 heures) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre APO-CAPECITABINE. L'administration d'antiémétiques standard s'impose pour la maîtrise des symptômes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Syndrome main-pied :** Les patients qui présentent un syndrome main-pied 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 de la vie quotidienne) doivent être avertis de cesser immédiatement la prise d'APO-CAPECITABINE.

**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 APO-CAPECITABINE. Un traitement symptomatique doit être prescrit (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Même si aucune donnée sur la capécitabine administrée à des souris lors d'une étude de 2 ans sur la cancérogénicité 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 du micronoyau de souris (voir [15 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 APO-CAPECITABINE (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 la capécitabine est semblable à celui observé avec les autres fluoropyrimidines. Ces effets comprennent l'infarctus du myocarde, l'angine, les arythmies, l'arrêt cardiaque, la mort subite, la myocardiopathie, l'insuffisance cardiaque et des changements électrocardiographiques. Ces événements 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 la capécitabine n'a été menée.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

APO-CAPECITABINE 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 effets indésirables du médicament tels que le vertige, la fatigue et/ou la nausée durant le traitement par APO-CAPECITABINE.

### **Endocrinologie 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 APO-CAPECITABINE et corriger la déshydratation<sup>2</sup>. 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 l'événement indésirable déclenchant (voir la section [4 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 [8 EFFETS 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 d'effet indésirable grave causé par le fluorouracile potentiellement mortel et ne devraient pas recevoir APO-CAPECITABINE. Aucune dose ne s'est avérée sécuritaire chez les patients qui présentent une absence complète d'activité de la DPD (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients portant certaines variantes hétérozygotes du gène *DPYD* (p. ex. variante *DPYD\*2A*) qui peuvent causer un déficit partiel en DPD courent un risque plus élevé de toxicité grave en cas de traitement par la capécitabine. Dans le cas des patients qui présentent un déficit partiel en DPD et chez lesquels on considère que les bienfaits de la capécitabine 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.

Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les lignes directrices en vigueur

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 une surdose aiguë. 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

<sup>2</sup> 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.

survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Appareil gastro-intestinal**

#### **Diarrhée**

APO-CAPECITABINE provoque très fréquemment une diarrhée, parfois grave. Une diarrhée grave exige une surveillance attentive et l'administration de suppléments hydro-électrolytiques en cas de déshydratation (voir [Surveillance et essais de laboratoire](#)). Une diarrhée de grade 2 (ou plus) commande d'arrêter immédiatement l'administration d'APO-CAPECITABINE, jusqu'à ce que la diarrhée disparaisse ou régresse au grade 1<sup>3</sup>. En fonction de la situation médicale, administrer le plus tôt possible un antidiarrhéique standard (p. ex. lopéramide). La dose sera réduite au besoin (voir la section [4 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 la capécitabine 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 la capécitabine en monothérapie, 3,2 %, 1,7 % et 2,4 % des patients ont présenté, respectivement, une neutropénie, une thrombopénie et une baisse de l'hémoglobine 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 APO-CAPECITABINE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Hématologie](#)).**

Une altération des paramètres de coagulation ou des saignements ont été signalés chez des patients prenant la capécitabine en association avec des anticoagulants coumariniques, dont la warfarine. Ces événements sont survenus plusieurs jours, voire plusieurs mois, après le début du traitement par la capécitabine et, dans certains cas, dans le mois suivant l'arrêt de ce traitement.

<sup>3</sup> 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.

Les patients en question présentaient ou non des métastases hépatiques (voir [Surveillance et essais de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Anticoagulants coumariniques](#)).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Insuffisance hépatique**

L'administration d'APO-CAPECITABINE en présence d'insuffisance hépatique doit être surveillée attentivement (voir [Surveillance et essais de laboratoire](#)). Par ailleurs, on ignore l'effet sur le sort de la capécitabine que pourraient avoir une insuffisance hépatique grave 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 la capécitabine 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 la capécitabine 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<sup>†</sup>, on doit arrêter immédiatement l'administration d'APO-CAPECITABINE jusqu'à ce que l'hyperbilirubinémie disparaisse ou régresse au grade 1. Après une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4, les doses d'APO-CAPECITABINE doivent être réduites (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### **Système immunitaire**

APO-CAPECITABINE peut causer des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Mettre fin au traitement par APO-CAPECITABINE s'il y a possibilité qu'une réaction cutanée grave résulte du traitement par la capécitabine.

Dans de rares cas, des effets toxiques graves imprévus et potentiellement mortels ont été observés à la suite d'une exposition à la capécitabine, notamment une neutropénie entraînant des infections localisées et généralisées, ces dernières ayant été mortelles.

### **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 lignes directrices en vigueur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficit en DPD](#)).
- Surveiller régulièrement les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques en

association avec APO-CAPECITABINE, 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 [8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Anticoagulants coumariniques](#)).

- Il est conseillé de surveiller de près les patients âgés de 60 ans et plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- Surveiller les symptômes de déshydratation en cas de diarrhée grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil gastro-intestinal et Endocrinologie et métabolisme](#)).
- Surveiller de près l'administration d'APO-CAPECITABINE en présence d'insuffisance hépatique ou rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance hépatique](#)).
- Les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Lignes directrices d'ajustement posologique](#)).
- Le test de grossesse est recommandé pour les femmes fertiles avant l'instauration du traitement par APO-CAPECITABINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).
- Les patients recevant de la phénytoïne en concomitance avec APO-CAPECITABINE doivent être surveillés régulièrement pour déceler toute augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

### **Système nerveux**

Parmi les effets indésirables du médicament, de très rares cas de leucoencéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du produit.

### **Fonction rénale**

#### **Insuffisance rénale**

Les médecins doivent faire preuve de prudence lorsqu'APO-CAPECITABINE est administré à des patients ayant une insuffisance rénale. Comme pour le 5-FU, la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement est plus élevée dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée de 30-50 mLc/min).

### **Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité :**  
Compte tenu des preuves réunies à la suite d'études menées chez des animaux, la capécitabine peut affecter la fertilité chez les femmes et les hommes fertiles (voir [15 TOXICOLOGIE](#)).

- **Femmes :**

On doit aviser les femmes fertiles d'éviter la grossesse pendant leur traitement par la capécitabine 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 la capécitabine et durant 6 mois après l'administration de la dernière dose. Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle prend la capécitabine, 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 la capécitabine (voir [Surveillance et essais 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 la capécitabine.

## Peau

### **Syndrome main-pied**

Ce syndrome (érythrodysesthésie palmoplantaire, érythème des extrémités causé par la chimiothérapie) est un effet toxique cutané pouvant survenir chez les patients traités par APO-CAPECITABINE, en monothérapie ou en association. Un syndrome d'érythème palmo-plantaire persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut éventuellement 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 la capécitabine en monothérapie, le délai médian avant la survenue était de 79 jours (intervalle de 11 à 360 jours), avec une gravité allant du grade 1 à 3\*. En cas de syndrome main-pied de grade 2 ou 3, interrompre l'administration d'APO-CAPECITABINE jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou régressent au grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, la dose subséquente d'APO-CAPECITABINE doit être réduite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Quant à l'association APO-CAPECITABINE-docétaxel, le syndrome main-pied était plus fréquent chez les patients sous association que chez ceux sous monothérapie par le docétaxel (63 % p/r à 8 %).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes :**

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été effectuée chez les femmes enceintes utilisant la capécitabine. Si le médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente conçoit lors de l'administration du médicament, le patient doit être évalué en termes de risque potentiel encouru par le fœtus (voir [Cancérogénicité et mutagenèse](#) ci-dessus). Il a été constaté que la capécitabine est tératogène et embryocide chez les souris et chez les singes (voir [15 TOXICOLOGIE](#)).

\* Le syndrome main-pied de grade 1 est défini comme un engourdissement, une dysesthésie/paresthésie, des picotements ou un érythème des mains et/ou des pieds et/ou une gêne qui n'entravent pas les activités normales. Le syndrome main-pied de grade 2 est défini comme un érythème douloureux et une enflure des mains et/ou des pieds qui entraînent une gêne qui entrave les activités de la vie quotidienne du patient, et le syndrome main-pied de grade 3 est défini comme une desquamation humide, une ulcération, une vésication ou une douleur intense des mains et/ou des pieds qui entraînent une gêne grave qui empêche le patient de travailler ou de vaquer aux activités de la vie quotidienne.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent :

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'effet de la capécitabine 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 d'effets indésirables, il est recommandé d'arrêter l'allaitement lors du traitement par la capécitabine et durant deux semaines après l'administration de la dernière dose.

**7.1.3 Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de la capécitabine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### 7.1.4 Personnes âgées :

**La capécitabine 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 fréquence d'événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement, d'événements indésirables graves liés au traitement et d'abandons prématurés du traitement à cause d'événements indésirables. La fréquence de la 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**La capécitabine 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 fréquence d'événements indésirables graves liés au traitement, d'événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement, d'événements gastro-intestinaux 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 essais de laboratoire](#)).

**Monothérapie par la capécitabine** : les personnes de 80 ans et plus sont susceptibles de présenter une plus forte fréquence d'événements gastro-intestinaux de grade 3 ou 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Les effets indésirables du médicament dont le lien avec l'administration de la capécitabine a été jugé possible, probable ou lointain par l'investigateur ont été recensés lors d'études cliniques sur la capécitabine 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).

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

#### **Cancer colorectal, monothérapie**

##### ***Traitement adjuvant du cancer du côlon***

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

**Tableau 5 Résumé des effets indésirables signalés chez  $\geq 5\%$  des patients atteints de cancer du côlon recevant un traitement adjuvant par la capécitabine en monothérapie ou par 5-FU/LV i.v.**

Événement indésirable	Capécitabine à 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour		5-FU/LV i.v.* (n = 974)	
	Total %	Grades 3-4 %	Total %	Grades 3-4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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
Douleurs abdominales hautes	6	< 1	5	< 1
Dyspepsie	5	< 1	4	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Syndrome main-pied**	60	17	9	< 1
Alopécie	6	-	22	< 1
Éruption cutanée	6	-	8	-
Érythème	6	1	5	< 1
<b>Troubles généraux</b>				
Fatigue	15	< 1	15	1
Léthargie	10	< 1	9	< 1
Asthénie	9	< 1	9	1
Pyrexie	4	< 1	6	< 1
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Dysgueusie	6	-	9	-
Étourdissements	5	< 1	4	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Anorexie	9	< 1	10	< 1
<b>Troubles oculaires</b>				
Conjonctivite	5	< 1	5	< 1
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie	2	< 1	8	5

\* Protocole Mayo.

\*\* Selon la pharmacovigilance, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut éventuellement mener à la perte des empreintes digitales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 8.3 Effets indésirables moins fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques

Des effets indésirables rares ou peu fréquents, mais cliniquement pertinents, ont été signalés chez moins de 5 % des patients atteints de cancer colorectal métastatique et recevant une association de la capécitabine et d'oxaliplatine (traitement de deuxième intention). Les événements dont le lien avec le traitement a été considéré comme au moins lointain sont énumérés ci-dessous. La fréquence de chaque événement indésirable 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 %), pancytopenie (< 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, capécitabine en monothérapie**

Le tableau 5 suivant 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/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivies 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 d'événements indésirables ou de maladie intercurrente.

**Tableau 5 La capécitabine en monothérapie : pourcentage des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patientes de l'essai de phase II sur le cancer du sein de stade IV**

Système organique / effet indésirable	Grade de l'INCC		
	1 à 4	3	4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	57	12	3
Nausées	53	4	-
Vomissements	37	4	-
Stomatite	24	7	-
Douleur abdominale	20	4	-
Constipation	15	1	-
Dyspepsie	8	-	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Syndrome main-pied*	57	11	-
Dermatite	37	1	-
Atteinte unguéale	7	-	-
<b>Troubles généraux</b>			
Fatigue	41	8	-
Pyrexie	12	1	-
Douleurs dans les membres	6	1	-
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Paresthésie	21	1	-
Céphalées	9	1	-
Étourdissements	8	-	-
Insomnie	8	-	-
<b>Troubles métaboliques</b>			
Anorexie	23	3	-
Déshydratation	7	4	1
<b>Troubles oculaires</b>			
Irritation oculaire	15	-	-
<b>Troubles musculosquelettiques</b>			
Myalgie	9	-	-
<b>Troubles cardiaques</b>			
Œdème	9	1	-
<b>Troubles hématologiques</b>			
Neutropénie	26	2	2
Thrombopénie	24	3	1
Anémie	72	3	1
Lymphopénie	94	44	15

Système organique / effet indésirable	Grade de l'INCC		
	1 à 4	3	4
Troubles hépatobiliaires Hyperbilirubinémie	22	9	2

\* Selon la pharmacovigilance, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut éventuellement mener à la perte des empreintes digitales (voir [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Le tableau 6 résume les données de l'étude sur l'association capécitabine-docétaxel dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Les patientes traitées par l'association ont reçu la capécitabine par voie orale à raison de 1 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 d'événements indésirables. Ces derniers 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 événements indésirables liés 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 d'effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients de l'étude sur l'association capécitabine-docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique**

Événement indésirable	Capécitabine 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour (traitement intermittent) et 75 mg/m <sup>2</sup> de docétaxel toutes les 3 semaines			Docétaxel 100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines (n = 255)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système/ événement indésirable	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
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	-	-
Douleurs abdominales	14	2,0	-	9	0,8	-
Dyspepsie	12	-	-	5	0,4	-
Douleurs abdominales hautes	9	-	-	6	-	-
Sécheresse buccale	5	0,4	-	4	-	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Syndrome main-pied	63	24,3	-	8	1,2	-
Alopécie	41	6,0	-	42	6,7	-
Atteinte unguéale	14	2,0	-	15	-	-
Dermatite	8	-	-	9	0,8	-
Éruption érythémateuse	8	0,4	-	4	-	-
Décoloration des ongles	6	-	-	4	0,4	-
Onycholyse	5	1,2	-	5	0,8	-
Prurit	2	-	-	5	-	-
<b>Troubles généraux</b>						
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	-
Douleurs dans les membres	9	0,4	-	8	0,4	-
Léthargie	6	-	-	5	1,2	-
Douleur	6	-	-	2	-	-

Événement indésirable	Capécitabine 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour (traitement intermittent) et 75 mg/m <sup>2</sup> de docétaxel toutes les 3 semaines			Docétaxel 100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines (n = 255)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système/ événement indésirable	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Troubles neurologiques</b>						
Dysgueusie	15	0,4	-	14	0,4	-
Céphalée	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	-
<b>Troubles métaboliques</b>						
Anorexie	12	0,8	-	10	0,8	-
Diminution de l'appétit	10	-	-	4	-	-
Déshydratation	8	2,0	-	5	0,4	0,4
<b>Troubles oculaires</b>						
Larmolement accru	12	-	-	5	-	-
<b>Troubles musculosquelettiques</b>						
Arthralgie	11	1,2	-	18	2,4	-
Myalgie	14	1,6	-	24	2,0	-
Dorsalgie	7	0,8	-	6	0,8	-
<b>Troubles cardiaques</b>						
Œdème des membres inférieurs	14	0,8	-	12	1,2	-
Œdème non précisé	4	-	-	5	-	0,8
Œdème périphérique	4	-	-	5	0,4	-
<b>Troubles hématologiques</b>						
Neutropénie	17	4,8	10,8	16	2,7	11,8
Neutropénie fébrile	16	2,8	13,1	21	4,7	16,1
Anémie	13	2,8	0,8	11	3,9	-
<b>Troubles respiratoires</b>						
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	-	-
<b>Infections et infestations</b>						
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 événements indésirables considérés comme liés à l'administration de l'association capécitabine-docétaxel, qui étaient au moins vaguement pertinents du point de vue clinique et qui sont survenus chez moins de 5 % des sujets

d'après les données sur l'innocuité de 251 patientes ayant participé à un essai clinique. La fréquence des événements indésirables de grade 3 et 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 – la capécitabine en monothérapie**

On a énuméré ci-dessous, selon le système anatomique, les événements indésirables cliniques considérés comme liés à l'administration de la capécitabine, qui étaient au moins vaguement pertinents du point de vue clinique et qui sont survenus 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).

La fréquence des événements 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 de la peau et des tissus sous-cutanés** : atteinte unguéale (0,1), hyperhidrose (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), céphalée (0,5)

**Troubles métaboliques** : gain pondéral, malnutrition (0,2), appétit augmenté, 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, angine de poitrine (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, immunodéficiência, rupture des muqueuses (infections générales locales et fatales – bactériennes, virales et fongiques) et septicémie

**Troubles musculosquelettiques** : myalgie, dorsalgie, arthralgie (0,1), douleur osseuse (0,1), cervicalgie, arthrite (0,1), éperon calcanéen, faiblesse musculaire

**Troubles sanguins et lymphatiques** : leucopénie (0,2), troubles de la coagulation (0,1), aplasie médullaire (0,1), purpura thrombopénique idiopathique (1,0), pancytopénie (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), accident ischémique transitoire, varices, thrombose veineuse (0,8)

**Psychiatrie** : 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, couleur anormale 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, surdose, scarification

**Troubles chirurgicaux** : drainage de tournoie, 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 ci-dessous montre les anomalies des épreuves de laboratoire observées chez 949 patients, quel que soit le lien avec la prise de la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein et du cancer colorectal métastatiques.

**Tableau 8 Anomalies des épreuves de laboratoire<sup>a</sup> : Cancer colorectal ou mammaire métastatique – la capécitabine en monothérapie**

Paramètre <sup>a</sup>	Capécitabine à 1 250 mg/m <sup>2</sup> 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
Baisse du nombre 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

<sup>a</sup> Les anomalies des épreuves de laboratoire ont été classées selon les critères de toxicité courants de l'INCC.

### **Événements indésirables survenus dans certaines populations de patients lors d'essais cliniques sur la capécitabine 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 la capécitabine 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, la fréquence d'effets toxiques gastro-intestinaux était semblable à celle de la population générale. La fréquence du syndrome main-pied 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/m<sup>2</sup>/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.

#### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

Le tableau 9 montre les anomalies des épreuves de laboratoire observées chez 995 patients, indépendamment du lien avec la prise de la capécitabine, dans le traitement adjuvant du cancer du côlon.

**Tableau 9 Anomalies des épreuves de laboratoire<sup>a</sup> : la capécitabine en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du côlon**

Paramètre	Capécitabine à 1 250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour en intermittence N = 995			
	Anomalie de grade 3/4 (%)	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 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
Baisse du nombre de neutrophiles	2,2	30,3	28,4	1,9
Taux réduit de	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.

<sup>a</sup> 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 10) présente les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$ ) et leur intensité, signalés comme ayant une relation (improbable, possible ou probable) avec l'administration de la 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus i.v. du jour 1 au jour 5 tous les 28 jours). Le profil des événements 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 d'événements indésirables ou de maladie intercurrente.

**Tableau 10 Ensemble des essais cliniques de phase III comparant la capécitabine 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**

Événement indésirable	Capécitabine (n = 596)			5-FU/LV (n = 593)		
	Grade de l'INCC					
Système organique / effet indésirable	1 à 4	3	4	1 à 4	3	4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
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	-	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Syndrome main-pied**	53	17	-	6	1	-
Dermatite	24	1	-	23	1	-
Couleur anormale de la peau	7	-	-	5	-	-
Alopécie	6	-	-	21	-	-
<b>Troubles généraux</b>						
Fatigue/faiblesse	32	3	-	38	3	-
Pyrexie	9	-	-	12	1	-
<b>Troubles neurologiques</b>						
Paresthésie	9	-	-	5	-	-
Troubles sensoriels	6	-	-	11	-	-
Étourdissements*	5	-	-	5	-	-
<b>Troubles métaboliques</b>						
Diminution de l'appétit	20	1	-	25	2	-
Déshydratation	4	2	-	6	2	-
<b>Troubles oculaires</b>						
Irritation oculaire	11	-	-	8	-	-
<b>Troubles respiratoires</b>						
Dyspnée	6	-	-	4	-	-

Événement indésirable	Capécitabine (n = 596)			5-FU/LV (n = 593)		
	Grade de l'INCC					
Système organique / effet indésirable	1 à 4	3	4	1 à 4	3	4
<b>Troubles cardiaques</b>						
Œdème	5	-	-	3	-	-
<b>Troubles sanguins et lymphatiques</b>						
Neutropénie	21	0,7	2	55	8	13
Thrombopénie	20	0,5	0,5	28	0,2	0,2
Anémie	80	2	0,2	82	1	0,3
Lymphopénie	93	29	8	92	30	8
<b>Troubles hépatobiliaires</b>						
Hyperbilirubinémie	49	18	5	25	3	3

- Non applicable ou non observé.

\* Excluant le vertige

\*\* Selon la pharmacovigilance, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut éventuellement mener à la perte des empreintes digitales (voir [7 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 d'événements indésirables liés au traitement était de 11,6 % pour les patients sous capécitabine et de 18,0 % pour les patients sous 5-FU/LV. Les principaux événements indésirables liés 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 % p/r à 3,7 %), la déshydratation (2,2 % p/r à 1,5 %) et la stomatite (0,2 % p/r à 3,7 %).

### Cancer colorectal métastatique, traitement d'association

#### *La capécitabine en association avec l'oxaliplatine*

Le tableau ci-dessous (tableau 11) présente les effets indésirables du médicament les plus fréquemment signalés ( $\geq 5$  %) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ont reçu en deuxième intention (étude NO16967) un traitement par une association de capécitabine et d'oxaliplatine (XELOX). L'intensité des événements indésirables a été cotée suivant la version 3.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

**Tableau 11 Résumé des effets indésirables du médicament survenant chez  $\geq 5\%$  des patients ayant reçu l'association de la capécitabine et d'oxaliplatine en deuxième intention dans le traitement du cancer colorectal métastatique (étude NO16967)**

Appareil ou système	XELOX <sup>a</sup> (N = 311)		FOLFOX-4 <sup>b</sup> (N = 308)	
	Total	Grades 3-4	Total	Grades 3-4
Effet indésirable du médicament	%	%	%	%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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	-
Douleurs abdominales hautes	6	< 1	6	< 1
<b>Troubles du système nerveux</b>				
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
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Fatigue	41	7	42	9
Asthénie	19	3	18	5
Œdème périphérique	5	< 1	9	< 1
Pyrexie	21	-	23	< 1
Intolérance à la température	5	-	6	-
Frissons	3	-	6	-
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie	18	5	48	35
Thrombopénie	13	3	17	2
Anémie	6	1	8	2

Appareil ou système	XELOX <sup>a</sup> (N = 311)		FOLFOX-4 <sup>b</sup> (N = 308)	
	Total	Grades 3-4	Total	Grades 3-4
Effet indésirable du médicament	%	%	%	%
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Anorexie	32	4	27	2
Hypokaliémie	8	4	5	3
Déshydratation	6	3	5	2
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	23	4	6	< 1
Éruption cutanée	10	-	7	< 1
Alopécie	1	-	6	-
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	7	< 1	15	-
Dysesthésie pharyngée	11	2	4	< 1
Épistaxis	3	-	7	< 1
Dyspnée	9	1	10	2
Douleur pharyngolaryngée	3	-	5	-
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleur aux extrémités	6	< 1	5	< 1
Douleur à la mâchoire	5	< 1	4	-
Dorsalgie	10	2	14	3
Myalgie	4	-	7	< 1
<b>Examens diagnostiques</b>				
Perte de poids	6	< 1	6	< 1
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Insomnie	7	< 1	12	-
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	4	-	6	< 1
<b>Troubles vasculaires</b>				
Bouffées vasomotrices	3	-	6	-
<b>Troubles du système immunitaire</b>				
Hypersensibilité	2	< 1	6	4

<sup>a</sup> XELOX : capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines suivis de 7 jours de repos) et oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures le jour 1 toutes les 3 semaines).

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

## 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables additionnels suivants ont été signalés après la commercialisation de la capécitabine. Comme il s'agit d'effets signalés à titre volontaire par une population de patients de taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de causalité entre leur survenue et l'exposition à la capécitabine.

**Tableau 12 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

Système, appareil ou organe	Effets indésirables
Troubles gastro-intestinaux	Des troubles gastro-intestinaux graves ont été signalés chez des patients prenant la capécitabine, 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.
Foie et voies biliaires	Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique.
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation, y compris une issue mortelle (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Système immunitaire	Angiodermite, lupus érythémateux cutané, réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )
Troubles oculaires	Sténose du canal lacrymal sans autre précision, troubles cornéens, y compris kératite.
Troubles du système nerveux	Leucoencéphalopathie toxique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

### Exposition à des comprimés APO-CAPECITABINE écrasés ou fractionnés

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'exposition à des comprimés APO-CAPECITABINE écrasés ou fractionnés : irritation oculaire, gonflement des yeux, éruption cutanée, céphalée, paresthésie, diarrhée, nausées, irritation gastrique et vomissements.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Sorivudine et analogues<sup>4</sup>** : 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 chimiques, comme la brivudine.

<sup>4</sup> La vente de la sorivudine et de ses analogues chimiques, comme la brivudine, n'est pas autorisée au Canada.

Avant d'entreprendre un traitement par la capécitabine, attendre au moins 4 semaines après la fin du traitement par la sorivudine, ou par tout analogue chimique, telle la brivudine.

**Phénytoïne et fosphénytoïne** : on a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne lors de l'administration concomitante de la capécitabine 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 la sous-section [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 de la capécitabine 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 la capécitabine en association avec des anticoagulants coumariniques tels que la warfarine et le phenprocoumon. Ces événements sont survenus plusieurs jours, voire plusieurs mois, après le début du traitement par la capécitabine et, dans certains cas, dans le mois suivant l'arrêt de ce traitement. Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses, après l'administration d'une seule dose de warfarine, le traitement par la capécitabine a augmenté de 57 % l'ASC de la S-warfarine. Ces résultats laissent entrevoir une interaction, probablement due à une inhibition du système de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine. Au cours d'une étude clinique sur les interactions médicamenteuses, le traitement par la capécitabine a augmenté de 57 % l'ASC de la S-warfarine, et de 91 % le RIN après l'administration d'une dose unique de 20 mg de warfarine. Les patients qui prennent des dérivés de la coumarine en association avec la capécitabine doivent être suivis régulièrement afin que soient détectées les modifications des paramètres de la coagulation (temps de Quick ou RIN) 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 APO-CAPECITABINE 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 (RIN ou temps de prothrombine) et d'ajuster la dose d'anticoagulant en conséquence chez les patients recevant APO-CAPECITABINE et un traitement anticoagulant coumarinique par voie orale. Les patients recevant de la phénytoïne en concomitance avec APO-CAPECITABINE doivent être surveillés régulièrement pour déceler toute augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

**Anti-acides** : L'effet des anti-acides 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 atteints d'un cancer. 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 atteints d'un cancer. 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.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

L'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été étudié chez 11 patients atteints d'un cancer. La vitesse et l'ampleur de l'absorption de la capécitabine diminuent lorsqu'elle est administrée avec de la nourriture. L'effet sur l'ASC<sub>0-∞</sub> des trois principaux métabolites plasmatiques (5'-DFUR, 5-FU, FBAL) est mineur. Dans tous les essais cliniques, les patients étaient avisés de prendre la capécitabine 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 APO-CAPECITABINE avec des aliments.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

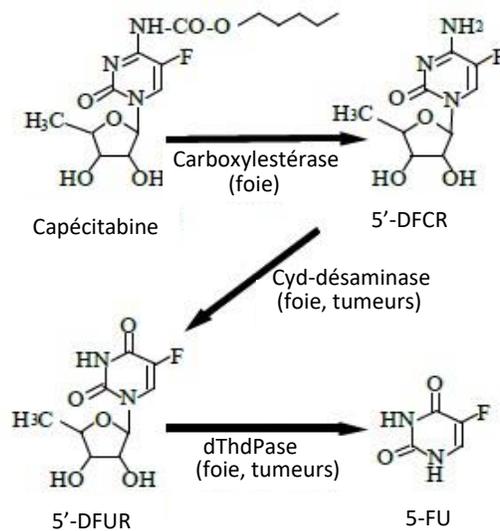
### 10.1 Mode d'action

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-fluorouracile (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 précisions).

**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 xéno greffe 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.



### 10.3 Pharmacocinétique

**Paramètres pharmacocinétiques :** Le tableau 13 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/m<sup>2</sup> deux fois par jour) à 8 patients atteints d'un cancer. 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 13 Description statistique de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques au 14<sup>e</sup> jour après l'administration de capécitabine (1 255 mg/m<sup>2</sup>) chez 8 patients atteints d'un cancer**

Paramètre	Capécitabine	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU	FUH <sub>2</sub>	FBAL
<b>C<sub>max</sub></b> (µg/ml)	3,99 (56 %)	1,71 (236 %)	9,37 (94 %)	0,709 (87 %)	0,442 (103 %)	5,32 (26 %)
<b>T<sub>max</sub></b> (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)
<b>ASC<sub>0-t</sub></b> (µg.h/ml)	7,29 (32 %)	3,97 (175 %)	19,9 (57 %)	1,62 (62 %)	1,20 (153 %)	30,0 (20 %)
<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> (µg.h/ml)	7,40 (34 %)	5,21 (140 %)	21,7 (63 %)	1,63 (74 %)	2,15 (67 %)	35,2 (27 %)
<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	0,85 (88 %)	1,11 (80 %)	0,66 (17 %)	0,76 (25 %)	1,14 (26 %)	3,23 (40 %)

Les C<sub>max</sub>, ASC<sub>0-t</sub> et ASC<sub>0-∞</sub> sont exprimées en moyennes géométriques (CV). Les t<sub>max</sub> sont exprimés en médianes (min.-max.). Les t<sub>1/2</sub> 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<sub>max</sub> 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/m<sup>2</sup>, une ASC<sub>0-∞</sub> élevée de 5'-DFUR était obtenue (moyenne géométrique de 21,7 µg•h/ml, CV = 63 %, n = 8). Au jour 14, la distribution générale (ASC) 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 heures 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 maximaux 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 l'ASC de la 5'-DFUR et du 5-FU (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 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-dihydrofluoro-uracile (FUH<sub>2</sub>), 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 la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel et vice versa n'ont révélé aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique de l'autre médicament ( $C_{max}$  et ASC) 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/m<sup>2</sup> 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 (rapport 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 (rapport des moyennes géométriques de 14).

### **Populations particulières et états pathologiques**

Une analyse pharmacocinétique a été effectuée après le traitement par la capécitabine sur une population de 505 patients atteints de cancer colorectal métastatique et ayant reçu 2 500 mg/m<sup>2</sup>/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. L'ASC de la FBAL a augmenté avec l'âge (une hausse de 20 % de l'âge correspondait à

une hausse de 15 % de l'ASC de la FBAL). Cette hausse s'explique probablement par des changements de la fonction rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Insuffisance rénale](#)). Toutefois, les caractéristiques pharmacodynamiques des personnes âgées les rendraient plus sensibles aux effets toxiques du 5-FU (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#) et [4 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.
- **Origine ethnique** : 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  $ASC_{0-\infty}$  ont respectivement augmenté de 48 %, de 20 % et de 15 %. Par contre, la  $C_{max}$  de la 5'-DFUR a diminué de 29 % et son  $ASC_{0-\infty}$ , 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : D'après une analyse pharmacocinétique effectuée sur des patients atteints d'un cancer et d'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 l'ASC pour une diminution de 50 % de la clairance de la créatinine) et à la FBAL (augmentation de 114 % de l'ASC 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, la fréquence d'événements 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 [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Pour obtenir des précisions sur la pharmacocinétique de la capécitabine, voir la section [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Les comprimés APO-CAPECITABINE doivent être conservés dans leur emballage d'origine, à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 et 30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Élimination des médicaments non utilisés ou périmés**

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.

APO-CAPECITABINE 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.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

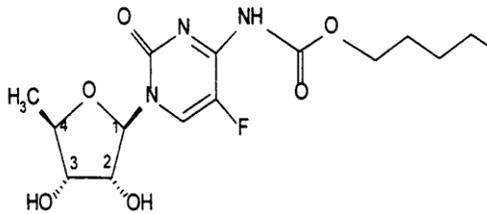
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : capécitabine

Nom chimique : 5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)carbonyl]-cytidine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>; 359,35 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche ou blanc cassé

Solubilité : 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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Méthodologie et aspects démographiques des études

Dans une étude de phase I sur la capécitabine, la dose maximale tolérée en monothérapie pour le traitement de tumeurs solides était de 3 000 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 2 semaines, suivie d'une période de repos d'une semaine. Les effets toxiques limitant la dose étaient la diarrhée et la leucopénie.

## 14.2 Résultats des études

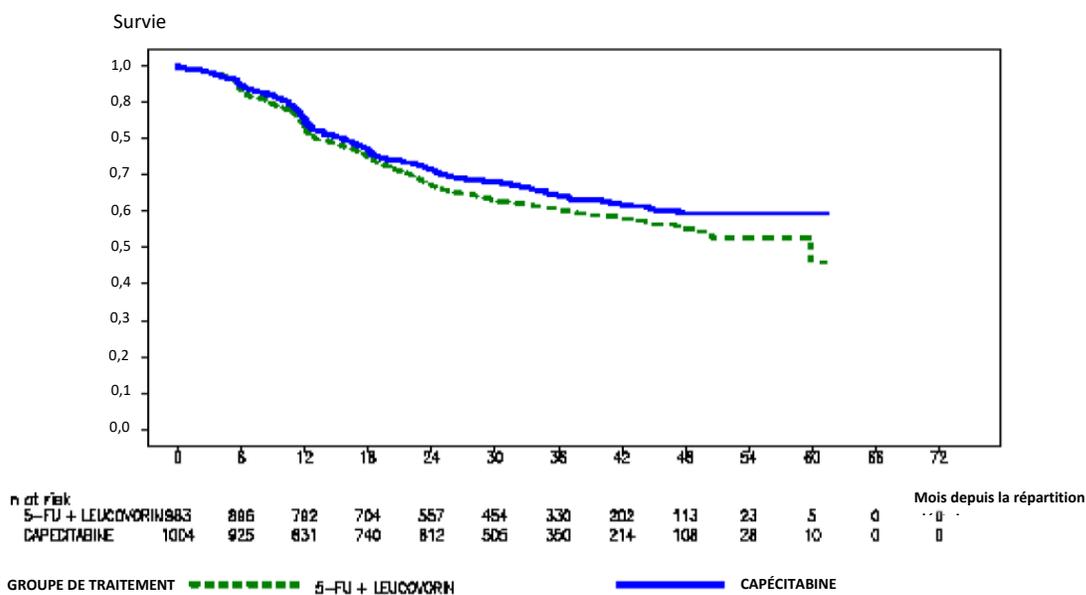
### Cancer colorectal :

#### Traitement adjuvant du cancer du côlon

Les données appuyant l'emploi de la capécitabine 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, à répartition aléatoire et contrôlé, mené auprès de tels patients (étude X-ACT : M66001). Dans le cadre de cet essai, 1 987 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir la capécitabine en monothérapie (1 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> de leucovorine i.v. suivi de 425 mg/m<sup>2</sup> 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 paramètre d'évaluation principal de l'efficacité. L'approbation conditionnelle était basée sur une analyse primaire après un suivi médian de 3,8 ans montrant que la capécitabine était au moins équivalente 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 la capécitabine est au moins équivalente au 5-FU/LV en termes de survie sans maladie, bien que la tendance à la supériorité ait disparu (p = 0,06). Le tableau 14 résume les résultats de l'essai. Comparativement au 5-FU/LV, la capécitabine était associée à une fréquence moindre de stomatite, de neutropénie et de neutropénie fébrile, mais à une fréquence considérablement supérieure de syndrome main-pied 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 répartis aléatoirement)**



**Tableau 14 Efficacité de la capécitabine p/r au 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
<b>ÉTUDE PIVOT DE PHASE III (étude X-ACT)</b>  Avec répartition aléatoire, contrôlée et multicentrique  Patients atteints de cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)	2 500 mg/m <sup>2</sup> /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; Intervalle : 25 et 80 H/F : 542 (54 %)/461(46 %) Score ECOG : 0 – 849 (85 %) 1 - 152 (15 %) Atteinte ganglionnaire <sup>a</sup> : N1 - 695 (69 %) N2 - 305 (30 %) Autre - 4 (0,4 %)	<b>Tous les patients répartis aléatoirement :</b> Survie sans maladie RRI <sup>b</sup> = 0,87 (IC à 95 % : 0,75-1,00); p <sup>c</sup> = 0,053  Taux de survie sans maladie à 3 ans capécitabine – 64 % 5-FU/LV – 61 %	<b>Tous les patients répartis aléatoirement :</b> Survie sans maladie RRI <sup>b</sup> = 0,88 (IC à 95 % : 0,77-1,01); p <sup>c</sup> = 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 <sup>2</sup> de leucovorine i.v. suivi de 425 mg/m <sup>2</sup> 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; Intervalle : 22 et 82 H/F : 532 (54 %)/451(46 %) Score ECOG : 0 - 830 (85 %) 1 - 147 (15 %) Atteinte ganglionnaire <sup>a</sup> : N1 - 694 (71 %) N2 - 288 (29 %) Autre - 1 (0,1 %)	Survie globale RRI <sup>b</sup> = 0,84 (IC à 95 % : 0,69-1,01); p <sup>c</sup> = 0,071  Taux de survie globale à 3 ans capécitabine – 81 % 5-FU/LV – 78 %  <b>Patients traités selon le protocole :</b> Survie sans maladie RRI <sup>b</sup> = 0,89 (IC à 95 % : 0,76-1,04); p <sup>c</sup> = 0,157  Taux de survie sans maladie à 3 ans capécitabine – 65 % 5-FU/LV – 63 %  Survie globale RRI <sup>b</sup> = 0,90 (IC à 95 % : 0,73-1,10); p <sup>c</sup> = 0,298  Taux de survie globale à 3 ans capécitabine – 83 % 5-FU/LV – 80 %	Survie globale RRI <sup>b</sup> = 0,86 (IC à 95 % : 0,69-1,01); p <sup>c</sup> = 0,060  Taux de survie globale à 5 ans capécitabine – 71,4 % 5-FU/LV – 68,4 %  <b>Patients traités selon le protocole :</b> Survie sans maladie RRI <sup>b</sup> = 0,92 (IC à 95 % : 0,80-1,06); p <sup>c</sup> = 0,2743  Taux de survie sans maladie à 5 ans capécitabine – 60,9 % 5-FU/LV – 58,4 %  Survie globale RRI <sup>b</sup> = 0,93 (IC à 95 % : 0,73-1,09); p <sup>c</sup> = 0,357  Taux de survie globale à 5 ans capécitabine – 72 % 5-FU/LV – 70,5 %

<sup>a</sup> N1 – Tumeur dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux; N2 – tumeur dans  $\geq 4$  ganglions lymphatiques régionaux

<sup>b</sup> Capécitabine p/r au 5-FU/LV; une marge de non-infériorité de 1,20 correspond à la rétention par la capécitabine d'environ 75 % de l'effet du 5-FU/LV sur la survie sans maladie.

<sup>c</sup> Test du chi carré de Wald pour les différences entre la capécitabine et 5-FU/LV

### Cancer colorectal métastatique

Les données de deux essais cliniques de phase III, contrôlés, avec répartition aléatoire et multicentriques, regroupant 603 patients et d'un essai de phase II à répartition aléatoire regroupant 34 patients appuient l'emploi de la capécitabine comme traitement de première intention du cancer colorectal métastatique (voir le tableau 15).

**Tableau 15 Études cliniques sur le cancer colorectal métastatique – monothérapie**

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

- Plan d'étude - Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits - Données démographiques	Résultats
<p><u>Étude 2 :</u></p> <p>Avec répartition aléatoire, contrôlée et multicentrique</p>	<p>- 2 500 mg/m<sup>2</sup>/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; Intervalle : 29 et 84 H/F : 172 (57 %)/129 (43 %) Indice de Karnofsky Médian : 90 Intervalle : 70 et 100 Côlon : 199 (66 %) Rectum : 101 (34 %) Radiothérapie antérieure : 42 (14 %) Traitement adjuvant antérieur par le 5-FU : 56 (19 %)</p> <p>N = 301 Âge (ans) – médian : 64; Intervalle : 36 et 86 H/F : 173 (57 %)/128 (43 %) Indice de Karnofsky Médian : 90 Intervalle : 70 et 100 Côlon : 196 (65 %) Rectum : 105 (35 %) Radiothérapie antérieure : 42 (14 %) Traitement adjuvant antérieur par le 5-FU : 41 (14 %)</p>	<p>- taux de réponse global : capécitabine – 21 % 5-FU/LV - 14 % (p = 0,027)</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 137 jours 5-FU/LV – 131 jours (p = 0,68)</p> <p>- survie médiane : capécitabine – 404 jours 5-FU/LV – 379 jours (p = 0,30)</p>
<p><b>ÉTUDE DE PHASE II</b> étude ouverte, avec répartition aléatoire</p>	<p>- 1 331 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine (traitement continu)</p> <p>- 2 510 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine (traitement intermittent)</p> <p>- 1 657 mg/m<sup>2</sup>/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 : 22 %</p> <p>25 %</p> <p>24 %</p>

\* 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m<sup>2</sup> 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 la capécitabine 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, à répartition aléatoire et contrôlée (NO16967) appuient l'administration de la capécitabine 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 répartis aléatoirement pour recevoir soit XELOX, soit FOLFOX-4. Les schémas thérapeutiques de la capécitabine et de FOLFOX-4 figurent au tableau 16.

**Tableau 16 Schémas thérapeutiques dans l'étude NO16967**

	Traitement	Dose initiale	Calendrie
FOLFOX-4	Oxaliplatine	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 2 semaines
	Leucovorine	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, toutes les
	5-fluorouracile	400 mg/m <sup>2</sup> en bolus i.v., 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 22 h	Bolus et perfusion i.v. de 5-fluorouracile, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
XELOX	Oxaliplatine Capécitabine	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 2 h 1 000 mg/m <sup>2</sup> par voie orale 2 f.p.j.	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 3 semaines Capécitabine 2 f.p.j. par voie orale pendant 2 semaines (suivie de 1 semaine de repos)

5-fluorouracile : 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 en intention de traiter; les données d'analyses effectuées après 6 autres mois de suivi sont aussi incluses dans le tableau suivant.

**Tableau 17 Principaux résultats sur la non-infériorité de l'efficacité lors de l'analyse primaire et du suivi de 6 mois (populations conformes au protocole et en intention de traiter, étude NO16967)**

ANALYSE PRIMAIRE					
Survie sans progression d'après l'investigateur*					
	XELOX		FOLFOX-4		
Population	Nombre d'événements	Délai médian avant l'événement (jours)	Nombre d'événements	Délai médian avant l'événement (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 :

La capécitabine a été évaluée seule ou en association avec le docétaxel dans le cadre d'essais cliniques sur le cancer du sein. Le tableau 18 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 la capécitabine.

**La capécitabine en association avec le docétaxel :** la dose de capécitabine 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 la capécitabine. Le schéma posologique de l'association a été choisi en fonction du profil de tolérabilité de l'administration de 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel toutes les 3 semaines en association avec 1 250 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine 2 fois par jour pendant 14 jours, toutes les 3 semaines. La dose approuvée de 100 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel toutes les 3 semaines était le traitement du groupe témoin de l'étude de phase III.

Comme le montre le tableau 18, l'association de capécitabine 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 le docétaxel.

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 18 Études cliniques sur le cancer du sein**

- Plan d'étude - Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de femmes inscrites	Résultats
<b>ÉTUDE PIVOT – MONOTHÉRAPIE</b>			
- 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)	- 2 510 mg/m <sup>2</sup> /jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)	162 (135 cas aux tumeurs mesurables)	- 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 ≥ 20 mm (échelle visuelle analogique), 24 (47 %) réponses positives dans l'intensité de la douleur (baisse d'au moins 50 %)
<b>ÉTUDES DE SOUTIEN – MONOTHÉRAPIE</b>			

- Plan d'étude - Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de femmes inscrites	Résultats
<b>ÉTUDE PIVOT – MONOTHÉRAPIE</b>			
<p>- étude ouverte, avec répartition aléatoire, groupes parallèles</p> <p>- femmes de 55 ans et plus ayant un cancer du sein avancé ou métastatique sans chimiothérapie préalable (à part un traitement adjuvant)</p>	<p>- 2 510 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</p> <p>- CMF : cyclophosphamide (Cytoxan), méthotrexate, 5-FU à 600/40/600 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. toutes les 3 semaines</p>	95	<p>- taux de réponse à la capécitabine : 25 % (IC à 95 % : 14-37 %)</p> <p>- taux de réponse au CMF : 16 % (IC à 95 % : 5-33 %)</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 132 jours; CMF – 94 jours</p>
<p>- étude ouverte, avec répartition aléatoire, groupes parallèles</p> <p>- femmes dont la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant un traitement par une anthracycline</p>	<p>- 1 331 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 6 semaines (traitement continu)</p> <p>- 2 510 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines) (traitement intermittent)</p> <p>- 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines</p>	44	<p>- taux de réponse à la capécitabine (intermittente) : 36 % (IC à 95 % : 17-59 %); 3 réponses complètes</p> <p>- taux de réponse au paclitaxel : 21 % (IC à 95 % : de 6 à 46 %).</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 92 jours; paclitaxel – 95 jours</p>



Capécitabine (4 × 500 mg) Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	6 087,6	6 374,6	95,5	86,4 – 105,6
	7 975,0 (103)	8 585,3 (123)		
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	5 598,4	5 944,3	94,2	85,0 – 104,3
	6 554,5 (60)	6 703,8 (53)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 826,2	3 979,3	96,2	80,5 – 114,8
	4 619,9 (66)	4 982,6 (76)		
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,56 (51)	1,99 (59)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	0,54 (49)	0,60 (48)		
* APO-CAPECITABINE (capécitabine) en comprimés à 500 mg (Apotex Inc.) † Xeloda® (capécitabine) en comprimés à 500 mg (Hoffmann-La Roche Limitée) a été acheté au Canada. # Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC). § Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

5'-désoxy-5-fluorocytidine (4 × 500 mg) Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	10 546,6 11 277,0 (45)	10 408,7 10 463,4 (26)	101,3	89,7 à 114,4
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	10 443,9 11 085,0 (44)	9 823,5 10 356,7 (24)	106,3	96,0 à 117,7
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4 486,0 4 794,6 (39)	4 600,9 4 817,4 (38)	97,5	87,6 à 108,6
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,07 (46)	2,59 (56)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	0,83 (37)	0,87 (40)		
<p>* APO-CAPECITABINE (capécitabine) en comprimés à 500 mg (Apotex Inc.)</p> <p><sup>†</sup> Xeloda® (capécitabine) en comprimés à 500 mg (Hoffmann-La Roche Limitée) a été acheté au Canada.</p> <p><sup>#</sup> Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC).</p> <p><sup>§</sup> Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.</p>				

5'-désoxy-5-fluorocytidine (4 × 500 mg) Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	9 001,2 9 629,5 (39)	9 385,3 10 241,7 (38)	95,9	89,2 à 103,1
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	9 118,7 9 885,4 (39)	9 293,1 10 300,7 (39)	98,1	92,3 à 104,3
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4 379,8 4 987,1 (58)	4 545,0 5 074,8 (42)	96,4	85,7 à 108,4
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	3,06 (46)	2,39 (52)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	0,66 (35)	0,67 (37)		
<p>* APO-CAPECITABINE (capécitabine) en comprimés à 500 mg (Apotex Inc.)</p> <p><sup>†</sup> Xeloda® (capécitabine) en comprimés à 500 mg (Hoffmann-La Roche Limitée) a été acheté au Canada.</p> <p><sup>#</sup> Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC).</p> <p><sup>§</sup> Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.</p>				

## 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, cardiovasculaire, 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 cardiovasculaires. 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 comparativement au singe. Par rapport au singe et à la souris, l'activité de la cytidine-désaminase dans les principaux organes du rat est minimale. 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 toxicité sur la reproduction ont été menées chez la souris et le singe.

**Mécanisme d'action :** Le 5-FU est biotransformé 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, ce qui 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 atteints d'un cancer portaient sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, à des posologies de 502 à 3 514 mg/m<sup>2</sup>/jour. Les paramètres de la capécitabine, de la 5'-DFCR et de la 5'-DFUR, mesurés aux jours 1 et 14, étaient similaires. L'aire sous la courbe de concentrations (ASC) 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  $^{14}\text{C}$ -capécitabine, de  $^{14}\text{C}$ -5'-DFCR et de  $^3\text{H}$ -5'-DFUR à des protéines plasmatiques humaines a été déterminée *in vitro* par ultrafiltration. Les concentrations employées (0,2/0,5 à 200/500  $\mu\text{g/ml}$ ) 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 principalement à l'albumine humaine (environ 35 %).

**Excrétion** : Trois études portaient sur les concentrations urinaires de capécitabine et de ses métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU, FUH<sub>2</sub>, 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 %).

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Titre	Espèce /souche	N <sup>bre</sup> /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 Intraveineuse	> 250 - < 375 mg/kg pour les mâles > 375 - < 500 mg/kg pour les femelles	<u>Dose élevée</u> : 3 mâles et 2 femelles 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 semaines 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 (2 000 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 semaines 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>Forte dose</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 seulement	500; 1 000; 2 000 <sup>1</sup>	14 jours après la dernière dose 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.

<sup>1</sup> 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

Titre	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée / voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris : 4 semaines	Souris BDF1	6	0 198 395 791	4 semaines  Voie orale (gavage)	<p><u>Doses moyenne ou élevée</u> : légère anémie, (légère) hausse de l'urée sanguine; (légère) augmentation du poids de la rate; dégénérescence et élargissement nucléaire des cryptes de l'intestin grêle, hausse de l'hématopoïèse extramédullaire splénique.</p> <p><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.</p>
Souris : 13 semaines	Souris BDF1	151 <sup>1</sup>	0 198 395 791/593 <sup>2</sup>	13 semaines + 4 semaines de récupération Voie orale (gavage)	<p><u>Doses moyenne ou élevée</u> : baisse des érythrocytes, hausse du volume globulaire moyen, du taux corpusculaire moyen d'hémoglobine, 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 érythroblastes dans la moelle osseuse; altérations des organes reproducteurs des femelles; régression du tractus gastro-intestinal.</p> <p><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 érythroblastes dans la moelle osseuse; altération des organes reproducteurs des mâles. Mortes ou moribondes, les souris sacrifiées affichaient aussi les symptômes suivants : hyposthénie, hypothermie, bradynée 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.</p> <p><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.</p>

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.
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 du taux corpusculaire moyen d'hémoglobine, 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, (légère) 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).

<sup>1</sup> 10 lors des 13 premières semaines, 5 lors de la période de récupération.

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

Titre	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée / voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Singe : 4 semaines; toxicinétique	Singes cynomolgus ( <i>Macaca fascicularis</i> )	3 (dose élevée : mâles seulement)	0 35,9 179,5 359	4 semaines  Voie orale (gavage)	<p><u>Dose intermédiaire</u> : diminution des valvules conniventes duodénales et iléales.</p> <p><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.</p> <p><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.</p>

13 semaines Singe toxicinétique	Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	4	0 54 108 215/162 <sup>1</sup>	13 semaines + 4 semaines de récupération  Orale (gavage)	<p><u>Doses moyenne ou élevée</u> : selles molles; baisse des érythrocytes, des leucocytes, de l'hématocrite, de l'hémoglobémie; rate et thymus de petite taille; atrophie des follicules lymphoïdes de la rate; baisse des lymphocytes dans le cortex du thymus.</p> <p><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.</p> <p>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.</p> <p>Aucun résultat après la période de récupération.</p>
---------------------------------------	--	---	--	--	---

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

Titre	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ dose	Dose (mg/kg/ jour)	Durée/ voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
26 semaines Singe Étude	Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	3	0 18 54 144	26 semaines Voie orale (gavage)	<p><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'hémoglobininémie; atrophie du thymus et des follicules lymphoïdes de la rate.</p> <p>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, <math>\alpha</math>1-globuline; grosses surrénales; petit thymus; fèces 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).</p>
52 semaines Singe toxicinétique	Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	4	0 36 72 108	52 semaines Voie orale (gavage)	<p><u>Tous les groupes traités</u> : augmentation liée 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.</p> <p><u>Dose élevée</u> : régurgitation; diminution du poids relatif du thymus (marginale) avec baisse des lymphocytes du cortex; cellules hématopoïétiques proliférantes dans la moelle osseuse.</p>

### Études du pouvoir cancérogène :

Titre	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / sexe/dose	Dose (mg/kg/ jour)	Durée/voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris : 24 mois Étude sur la cancérogénicité	Souris BDF1	50/sexe/groupe	0 – Témoin 1 0 – Témoin 2 30, 60, 90	24 mois Voie orale (mélange alimentaire)	<p><u>Faible dose</u> : hausse du volume globulaire moyen et du taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (femelles seulement).</p> <p><u>Dose intermédiaire</u> : hausse du volume globulaire moyen et du taux corpusculaire moyen d'hémoglobine, baisse des érythrocytes et du poids des testicules.</p> <p><u>Dose élevée</u> : baisse des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hausse du volume globulaire moyen, du taux corpusculaire moyen d'hémoglobine et des plaquettes, baisse du poids du thymus et des testicules (mâles seulement).</p> <p>Aucune manifestation de potentiel oncogène.</p>

### Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique :

Titre	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</i> <i>typhimurium</i> , avec ou sans activation métabolique (mélange S9)	4 à 1 000 µg/plaque	48 h	Aucune activité mutagène, avec ou sans activation métabolique.

Titre	Système d'évaluation	Concentration de capécitabine	Durée d'incubation	Données sur le pouvoir génotoxique et autres
Mutation génique dans des cellules de mammifère en culture	Cellules pulmonaires de hamster chinois V79/HPRT avec ou sans activation métabolique	100 à 4 000 µg/ml (sans activation métabolique) 100 à 5 000 µg/ml (avec activation métabolique)	16 h (sans activation) 5 h (avec activation métabolique)	Aucune activité mutagène, avec ou sans activation métabolique. <u>Cytotoxicité</u> Viabilité cellulaire relative : 42-51 % à 4 000 µg/ml sans activation métabolique 50-92 % à 5 000 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 métabolique) 250 à 3600 µg/ml (avec activation métabolique)	24 et 48 h (sans activation métabolique) 3 h (avec activation métabolique)	<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 1 000 2 000	<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 de reproduction et de tératologie :

Titre	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /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	<p>Mâles : 28 jours avant, jusqu'à confirmation de la conception</p> <p>Femelles : 14 jours avant et pendant l'accouplement, jusqu'au jour 6 de gestation</p> <p>Orale (gavage)</p> <p>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 témoins ou sous fortes doses.</p>	<p><b>Parents</b> : aucune mort imputable au médicament.</p> <p><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).</p> <p><u>Dose intermédiaire</u> : diminution du nombre de fœtus vivants; augmentation des résorptions (morts précoces).</p> <p><b>Fœtus</b> : Légère diminution du poids des fœtus femelles; légère augmentation du nombre de fœtus ayant des anomalies externes.</p> <p><b>Récupération</b> : Disparition des effets indésirables. Aucun effet indésirable sur la capacité de reproduction, la viabilité fœtale ou le poids corporel; aucune malformation fœtale.</p>
Souris : embryotoxicité et pouvoir tératogène	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées	0 190 395 791	<p>Jours 6-15 de la gestation (1<sup>er</sup> jour de gestation = jour 0)</p> <p>Orale (gavage)</p>	<p><b>Mères</b> : aucune mort imputable au médicament.</p> <p><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</p> <p><u>Dose élevée</u> : aucun fœtus vivant.</p>

Titre	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
					<p><u>Doses moyenne et élevée</u> : résorptions complètes dans la plupart des cas.</p> <p><u>Dose intermédiaire</u> : une seule mère a eu des fœtus vivants.</p> <p><u>Faible dose</u> : légère augmentation du nombre de résorptions tardives</p> <p><b>Fœtus :</b>  <u>Dose intermédiaire</u> : oligodactylie.  <u>Doses moyenne et élevée</u> : faible poids fœtal.  <u>Faible dose</u> : fente palatine, anophtalmie, microphthalmie, oligodactylie, polydactylie, syndactylie, queue tordue, ventricules cérébraux dilatés</p>
Souris : embryotoxicité et pouvoir tératogène (supplément de l'étude n° 2302)	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées	0 25 50 100	Jours 6-15 de la gestation (1 <sup>er</sup> jour de gestation = jour 0)  Orale (gavage)	<p><b>Mères :</b> Tous les groupes : aucune mort imputable au médicament.</p> <p><u>Dose élevée</u> : légère diminution du gain de poids et de l'ingestion alimentaire</p> <p><b>Fœtus :</b> Aucun effet lié au traitement.</p>
Souris : embryotoxicité et pouvoir tératogène (segment II : évaluation des souriceaux F1)	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées	0 50 100 200	Jours 6-15 de la gestation (1 <sup>er</sup> jour de gestation = jour 0)  Orale (gavage)	<p><b>Mères :</b> aucune mort imputable au médicament.</p> <p><u>Dose élevée</u> : légère diminution du gain de poids et de l'ingestion alimentaire; gestation légèrement prolongée</p> <p><b>Souriceaux :</b>  <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.</p>

Titre	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
					<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 tératogène	Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	2 femelles gravides	90 180	Jours 20-50 de la gestation  Orale (gavage)	<b>Mères</b> : 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 <b>Fœtus</b> : Doses faible et élevée : 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
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  Orale (gavage)	<b>Mères</b> Aucune mort maternelle et aucun effet indésirable. <u>Dose élevée</u> : avortement (1 entre les jours 30 et 40 de gestation) <u>Faible dose</u> : mort embryonnaire (1 le jour 30 de gestation) <b>Fœtus</b> : Aucune altération liée au traitement n'a été observée à l'examen des fœtus vivants.

Titre	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée/voie d'administration	Toxicité aux organes ou aux systèmes cibles
Souris périodes périnatale et postnatale (segment III)	Souris BDF1	env. 20 femelles accouplées (génération F0)	0 10 0 20 0 40 0	Du jour 15 de la gestation à la lactation, jusqu'au jour 20 <i>post partum</i>  (1 <sup>er</sup> jour de gestation = jour 0 de gestation)  (1 <sup>er</sup> jour de lactation = jour 0 de lactation)  Orale (gavage)	<b>Mères :</b> Aucune mort et aucun effet indésirable imputable au traitement.  <b>Souriceaux (F1) :</b> Aucune observation imputable au traitement.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrXELODA® (capécitabine), comprimés à 150 mg et à 500 mg, numéro de contrôle de la présentation : 247293, monographie de produit, Hoffmann-La Roche Limitée, Canada, Inc. (19 avril 2021).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **APO-CAPECITABINE**

**Capécitabine en comprimés, USP**

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-CAPECITABINE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **APO-CAPECITABINE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Les effets secondaires graves sont les suivants :

- **déshydratation grave** susceptible de causer une défaillance rapide des reins, y compris l'insuffisance rénale, ce qui peut mener au décès;
- mort subite causée par des **problèmes cardiaques**, y compris des battements de cœur irréguliers;
- **réactions cutanées graves**, comme le syndrome main-pied, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET);
- **effets toxiques graves parfois mortels chez les patients qui présentent un déficit de l'enzyme appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**. Si vous n'avez pas cette enzyme, vous ne devez pas prendre APO-CAPECITABINE. Avant de vous prescrire APO-CAPECITABINE, votre professionnel de la santé pourrait vérifier si vous avez cette enzyme.
- **Augmentation des saignements** chez les patients qui prennent aussi des médicaments qui éclaircissent le sang. Les saignements peuvent survenir à peine quelques jours après le début de votre traitement par APO-CAPECITABINE. Ils peuvent aussi se produire plus tard au cours du traitement et même dans le mois suivant la fin de votre traitement par APO-CAPECITABINE. Si vous prenez déjà un médicament qui éclaircit le sang, comme la warfarine, dites-le à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre APO-CAPECITABINE. Votre médecin pourrait mesurer la vitesse de coagulation de votre sang avant que vous commenciez à prendre APO-CAPECITABINE de même que pendant votre traitement. Augmentation des saignements chez les patients qui prennent aussi des médicaments qui éclaircissent le sang. Les saignements peuvent survenir à peine quelques jours après le début de votre traitement par APO-CAPECITABINE. Ils peuvent aussi se produire plus tard au cours du traitement et même dans le mois

suivant la fin de votre traitement par APO-CAPECITABINE. Si vous prenez déjà un médicament qui éclaircit le sang, comme la warfarine, dites-le à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre APO-CAPECITABINE. Votre médecin pourrait mesurer la vitesse de coagulation de votre sang avant que vous commenciez à prendre APO-CAPECITABINE de même que pendant votre traitement.

**Pour obtenir plus de renseignements, consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».**

### **Pourquoi utilise-t-on APO-CAPECITABINE?**

APO-CAPECITABINE sert à traiter les patients atteints des affections suivantes :

- cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes), qui est un cancer du côlon qui s'est répandu dans d'autres parties du corps. Chez ces patients, APO-CAPECITABINE est utilisé après la chirurgie;
- cancer du côlon ou du rectum qualifié de métastatique, ce qui signifie que le cancer s'est répandu dans d'autres parties du corps;
- cancer métastatique du côlon ou du rectum. APO-CAPECITABINE peut être utilisé en association avec un autre médicament contre le cancer appelé oxaliplatine. Chez ces patients, il est utilisé après qu'un autre médicament appelé irinotécan a été essayé;
- cancer du sein avancé ou métastatique après l'utilisation d'autres médicaments sans succès;
- cancer du sein avancé ou métastatique. APO-CAPECITABINE peut être utilisé en association avec un autre médicament contre le cancer appelé docétaxel quand d'autres médicaments n'ont pas été efficaces.

### **Comment APO-CAPECITABINE agit-il?**

APO-CAPECITABINE 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, comme les cellules cancéreuses. Dans le corps, APO-CAPECITABINE est converti en un médicament appelé fluorouracile qui empêche la croissance des cellules cancéreuses et qui les tue.

### **Quels sont les ingrédients d'APO-CAPECITABINE?**

Ingrédient médicinal : capécitabine

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, méthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

### **APO-CAPECITABINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés contenant 150 mg ou 500 mg de capécitabine.

**Ne prenez pas APO-CAPECITABINE si :**

- vous êtes allergique à la capécitabine ou au 5-fluorouracile;
- vous êtes allergique à un des ingrédients non médicinaux d'APO-CAPECITABINE;
- vous êtes atteint de troubles rénaux graves;
- on vous a dit que vous n'aviez pas l'enzyme appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD);
- vous prenez ou avez pris dans les 4 dernières semaines de la brivudine, de la sorivudine ou des médicaments d'une classe similaire<sup>1</sup> pour le traitement de la varicelle ou du zona.

<sup>1</sup> La sorivudine et la brivudine ne sont pas approuvées au Canada.

On ignore si APO-CAPECITABINE est sûr et efficace chez les patients de moins de 18 ans.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-CAPECITABINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous êtes allergique à d'autres médicaments, aliments ou colorants;
- vous prenez de la phénytoïne (Dilantin<sup>MD</sup>) ou de la fosphénytoïne (Cerebyx<sup>®</sup>); votre médecin devra peut-être mesurer plus souvent la concentration de phénytoïne dans votre sang;
- vous prenez du docétaxel;
- vous avez des problèmes au cœur;
- vous êtes atteint de troubles hépatiques;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir, ou vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous avez 60 ans ou plus.

**Autres mises en garde à connaître :**

- APO-CAPECITABINE peut affecter la fertilité chez les hommes et les femmes.
- **Femmes :** vous devez éviter de concevoir pendant votre traitement par APO-CAPECITABINE, car APO-CAPECITABINE peut causer des torts à un enfant à naître. Avant de commencer à prendre APO-CAPECITABINE, un test de grossesse est recommandé pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par APO-CAPECITABINE et durant 9 mois après avoir cessé de prendre ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception efficaces.
- **Hommes :** il est conseillé de ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement par APO-CAPECITABINE. Si votre partenaire de sexe féminin est apte à procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par APO-CAPECITABINE et

durant 3 mois après avoir cessé de prendre ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces pour vous et pour votre partenaire.

- Vous ne devez pas allaiter durant le traitement par APO-CAPECITABINE et les 2 semaines suivant l'administration de la dernière dose.
- Si vous avez plus de 65 ans, vous pourriez être plus sensible aux effets secondaires toxiques d'APO-CAPECITABINE. Portez une attention particulière à la possible apparition de diarrhée, de nausées et de vomissements.
- Si vous présentez un syndrome d'érythème palmo-plantaire persistant ou grave pendant votre traitement par APO-CAPECITABINE, cela pourrait mener à la perte de vos empreintes digitales, ce qui pourrait nuire à votre identification au moyen d'un lecteur d'empreintes digitales.
- **Conduite et utilisation de machines :** APO-CAPECITABINE peut vous faire ressentir du vertige, de la nausée ou de la fatigue. Cela pourrait avoir un effet sur votre capacité à conduire une voiture ou à utiliser des machines. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, attendez de vous sentir bien de nouveau.
- **Si vous avez des effets secondaires, votre médecin pourrait réduire votre dose d'APO-CAPECITABINE ou arrêter votre traitement par APO-CAPECITABINE pendant quelque temps.** S'ils sont détectés rapidement, la plupart de ces effets indésirables s'atténuent généralement après l'arrêt du traitement par APO-CAPECITABINE. S'ils ne s'atténuent pas après 2 à 3 jours, communiquez de nouveau avec votre médecin. Une fois que ces effets secondaires se seront atténués, votre médecin vous indiquera si vous devez recommencer à prendre APO-CAPECITABINE et quelle dose vous convient.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-CAPECITABINE :**

- médicaments utilisés pour traiter les crises épileptiques, comme la phénytoïne et la fosphénytoïne;
- médicaments pour éclaircir le sang, comme la warfarine et le phenprocoumon;
- médicaments pour traiter les brûlures d'estomac et les régurgitations acides, comme Maalox®;
- la leucovorine, médicament utilisé pour prévenir les effets néfastes de la chimiothérapie;
- certains médicaments utilisés spécifiquement contre les infections virales, comme la sorivudine et la brivudine<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> La sorivudine et la brivudine ne sont pas approuvées au Canada.

### Comment prendre APO-CAPECITABINE :

- Prenez APO-CAPECITABINE en suivant fidèlement les instructions de votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau.
- Prenez APO-CAPECITABINE dans les 30 minutes suivant un repas.
- Les comprimés APO-CAPECITABINE ne doivent pas être coupés ni broyés.
- Si vous êtes incapable d'avaler les comprimés APO-CAPECITABINE, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Votre traitement par APO-CAPECITABINE doit être supervisé par votre professionnel de la santé pendant toute sa durée.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose ou arrêter votre traitement si vous avez des effets secondaires.

### Dose habituelle :

La dose habituelle d'APO-CAPECITABINE dépend de votre surface corporelle. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose d'APO-CAPECITABINE que vous devez prendre.

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 APO-CAPECITABINE.** Sinon, vous risquez une surdose (trop de médicament) ou de prendre une dose insuffisante (pas assez de médicament).

Prenez les comprimés deux fois par jour (le matin et le soir), comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne prenez pas plus que votre dose prescrite; n'en prenez ni plus souvent, ni pendant plus longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

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

Pour le traitement du cancer du côlon après une excision chirurgicale complète, APO-CAPECITABINE est généralement pris pendant 8 cycles de 21 jours (c'est-à-dire un total de 24 semaines, ou environ 6 mois).

### Surdosage

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'APO-CAPECITABINE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de

<p>vosre région, même en l'absence de symptômes.</p>
--

### Dose oubliée

Si vous oubliez une dose d'APO-CAPECITABINE, ne prenez pas du tout la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle et consultez votre médecin. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-CAPECITABINE?

Les effets secondaires possibles d'APO-CAPECITABINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Constipation
- Irritation de la peau
- Fièvre
- Sensation de picotements ou engourdissement
- Perte d'appétit
- Irritation oculaire
- Indigestion
- Brûlures d'estomac
- Perte de cheveux
- Altération du goût
- Étourdissements
- Changements, déformation ou anomalies affectant les ongles
- Douleurs dans les membres
- Céphalée
- Difficulté à dormir
- Douleur musculaire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
Diarrhée		✓	
Épuisement ou fatigue		✓	
Nausées		✓	
Vomissements		✓	
<b>Réduction du nombre de globules blancs, de globules rouges et de</b>		✓	

<b>plaquettes dans le sang</b> : saignements, ecchymoses (ou « bleus »), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse			
<b>Stomatite</b> (inflammation de la bouche, de la langue et de la gorge) : plaies, ulcères, rougeurs, douleur ou enflure à l'intérieur de la bouche, sur la langue ou dans la gorge, difficulté à manger		✓	
<b>Syndrome main-pied</b> : picotements, engourdissement, douleur, enflure, rougeur ou ampoules des paumes ou de la plante des pieds		✓	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Infection</b> : toux, fièvre, douleur au moment d'uriner, mal de gorge		✓	
Augmentation du risque de saignement anormal		✓	
<b>Déshydratation</b> : soif accrue, bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, émissions d'urine moins fréquentes, urines jaune foncé		✓	
<b>Problèmes au cœur</b> : douleur à la poitrine, battements du cœur anormaux, évanouissement, battements du cœur irréguliers, essoufflement, enflure des chevilles ou des jambes, faiblesse		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes au foie</b> : douleur à l'abdomen, urines foncées, fatigue, selles pâles, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère ou jaunisse)		✓	
<b>Problèmes aux reins</b> : douleur au dos et à l'abdomen, changement de couleur des urines, somnolence, confusion ou coma, fatigue, enflure des jambes et des pieds, nausées, vomissements, rétention d'eau et prise de poids		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Leucoencéphalopathie (maladie du cerveau)</b> : problèmes de coordination ou d'équilibre, perte de vision, changements de la personnalité ou de l'humeur, difficulté à parler, faiblesse		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

<p><b>Angio-œdème ou œdème de Quincke</b> (grave enflure dans le corps) : enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, des yeux et/ou de la bouche, urticaire, éruption cutanée, changements de la voix, bruit rauque et vibrant produit par la respiration, grave difficulté à respirer, sensation d'être sur le point de s'évanouir ou effondrement.</p>		✓	
---	--	---	--

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

Si vous avez **de la diarrhée, des vomissements ou des nausées**, consultez votre professionnel de la santé. **Arrêtez de prendre APO-CAPECITABINE et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous remarquez un des autres symptômes énumérés ci-dessous concernant vos problèmes de diarrhée, de vomissements et de nausées.** Votre médecin peut ajuster votre traitement par APO-CAPECITABINE 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 si vous avez aussi de la diarrhée.

**Nausées :**

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

Les effets secondaires peuvent être différents quand on prend APO-CAPECITABINE seul ou en association avec le docétaxel. En plus des effets secondaires énumérés ci-dessus, une augmentation de la production de larmes, des douleurs articulaires, des douleurs musculaires et un mal de gorge peuvent se produire. Veuillez consulter votre médecin pour en savoir davantage sur les effets secondaires possibles de l'association d'APO-CAPECITABINE et du docétaxel.

### Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.*

### Conservation :

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

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

Comme APO-CAPECITABINE peut aussi causer du tort aux cellules normales du corps, 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.

### Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur APO-CAPECITABINE :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en appelant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par :

Apotex Inc.

Toronto (Ontario)

M9L 1T9

Dernière révision : 14 février 2022