

## MENTIONS LEGALES LORS DU DEPOT

**CAPECITABINE ACTAVIS 150 mg, comprimé pelliculé**

**CAPECITABINE ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

**CAPECITABINE ACTAVIS 150 mg, comprimé pelliculé**

Capécitabine : 150 mg, pour un comprimé pelliculé.

Excipient : chaque comprimé contient 12,3 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

**CAPECITABINE ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé**

Capécitabine : 500 mg, pour un comprimé pelliculé.

Excipient : chaque comprimé contient 41 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

## FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

**CAPECITABINE ACTAVIS 150 mg, comprimé pelliculé**

Comprimé pelliculé de couleur rose, biconvexe, oblong (environ 11,1 mm x 5,6 mm) gravé «150» sur une face.

**CAPECITABINE ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé**

Comprimé pelliculé de couleur rose, biconvexe, oblong (environ 17,1 mm x 8,1 mm) gravé «500» sur une face.

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Traitement du cancer colorectal métastatique (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

En première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

En association avec le docétaxel (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »), dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. La capécitabine est également indiquée en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

### Posologie et mode d'administration

CAPECITABINE ACTAVIS doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des anti-cancéreux. Les comprimés de CAPECITABINE ACTAVIS doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour le calcul des doses standard et réduites de capécitabine en fonction de la surface corporelle, pour des doses initiales de 1250 mg/m<sup>2</sup> et 1000 mg/m<sup>2</sup>, se reporter respectivement aux tableaux 1 et 2.

Posologie recommandée (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ») :

#### Monothérapie

##### Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer du sein

En monothérapie, la posologie initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du côlon en situation adjuvante du cancer colorectal métastatique ou du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (matin et soir ; soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m<sup>2</sup>) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée totale de 6 mois.

#### Association de traitement

##### Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique

En association de traitement, la dose initiale recommandée de capécitabine doit être réduite à 800-1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, ou à 625 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour en administration continue (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). L'ajout d'un agent biologique n'a pas d'effet sur la dose initiale de capécitabine. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine plus cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine (conformément au RCP du cisplatine). Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine plus oxaliplatine, une prémédication par un antiémétique est recommandée conformément au RCP de l'oxaliplatine. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée de 6 mois.

##### Cancer du sein

En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de capécitabine est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines.

Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine plus docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel (conformément au RCP de docétaxel).

#### Calcul de la dose de capécitabine

Tableau 1 : Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1250 mg/m<sup>2</sup>

Dose 1250 mg/m <sup>2</sup> (2 fois par jour)						
	Dose pleine 100%  1250 mg/m <sup>2</sup>	Nombre de comprimés à 150 mg et/ou à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)			Réduction de dose (75%)  950 mg/m <sup>2</sup>	Réduction de dose (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	1500	-		3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1		3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2		3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-		4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1		4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2		4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-		5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1		5	2000	1300
≥2,19	2800	2		5	2150	1450

Tableau 2 : Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup>

Dose 1000 mg/m <sup>2</sup> (2 fois par jour)						
	Dose pleine 100%	Nombre de comprimés à 150 mg et/ou de comprimés à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)			Réduction de dose (75%)	Réduction de dose (50%)
	1000 mg/m <sup>2</sup>				750 mg/m <sup>2</sup>	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	1150	1		2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2		2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3		2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4		2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5		3	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2		3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-		4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1		4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2		4	1750	1100

#### Ajustements posologiques en cours de traitement :

##### Généralités

La toxicité due à l'administration de capécitabine peut être contrôlée par un traitement symptomatique et/ou par une modification de la posologie (interruption du traitement ou réduction de la dose). Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être augmentée ultérieurement. Pour les toxicités considérées par le médecin traitant comme ne pouvant probablement pas devenir graves ou menacer le pronostic vital, par exemple l'alopécie, l'altération du goût, les modifications unguéales, le traitement peut être poursuivi à la même dose, sans diminution ni interruption. Les patients sous traitement par la capécitabine devront être informés de la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas de survenue d'une toxicité modérée ou sévère. Les doses de capécitabine non prises en raison de la toxicité ne sont pas remplacées. Les modifications posologiques recommandées en cas de toxicité figurent dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Schéma d'adaptation de dose de capécitabine (cycle de 3 semaines ou traitement continu)

<b>Toxicité Grades*</b>	<b>Modification de la dose au cours d'un cycle de traitement</b>	<b>Ajustement posologique pour le cycle suivant /dose (% de la posologie initiale)</b>
• <i>Grade 1</i>	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
• <i>Grade 2</i>		
- 1 <sup>ère</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	100 %
- 2 <sup>e</sup> apparition		75 %
- 3 <sup>e</sup> apparition		50 %
- 4 <sup>e</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
• <i>Grade 3</i>		
- 1 <sup>ère</sup> apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
- 2 <sup>e</sup> apparition		50 %
- 3 <sup>e</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
• <i>Grade 4</i>		

- 1 <sup>ère</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement <i>ou</i> Si le médecin juge qu'il est souhaitable dans l'intérêt du patient de continuer, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
- 2 <sup>e</sup> apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet

\* Conformément aux critères de toxicité du NCIC CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group) (version 1) ou aux critères du CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) pour les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du programme d'évaluation des traitements anticancéreux de l'US National Cancer Institute (version 3.0). Pour le syndrome main-pied et l'hyperbilirubinémie, voir la rubrique 4.4.

### *Hématologie*

Les patients présentant une neutropénie  $< 1,5 \times 10^9/L$  et/ou une thrombocytopénie  $< 100 \times 10^9/L$  à l'initiation du traitement ne doivent pas être traités par la capécitabine. Si des analyses biologiques, non programmées, effectuées au cours d'un cycle de traitement, révèlent une neutropénie inférieure à  $1,0 \times 10^9/l$  ou que le taux de plaquettes chute à une valeur inférieure à  $75 \times 10^9/l$ , le traitement par la capécitabine doit être interrompu.

### Modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association pendant des cycles de 3 semaines

Les modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association pendant des cycles de 3 semaines, devront être réalisées conformément aux recommandations données dans le Tableau 3 ci-dessus pour la capécitabine, et conformément au résumé des caractéristiques du (des) produit(s) associé(s).

Au début d'un cycle, s'il est indiqué de reporter un traitement, qu'il s'agisse de la capécitabine ou du (des) médicament (s) associé(s), alors l'administration de tous les produits devra être retardée jusqu'à ce que les conditions pour débiter tous les traitements soient remplies.

Pendant un cycle de traitement, pour les toxicités considérées par le médecin traitant comme non liées à la capécitabine, le traitement par la capécitabine devra être poursuivi et la posologie du produit associé devra être ajustée conformément au résumé des caractéristiques des produits.

Si le ou les médicaments associés doivent être arrêtés définitivement, le traitement par la capécitabine peut être repris lorsque les conditions à la reprise du traitement par la capécitabine sont remplies.

Cette recommandation s'applique à toutes les indications et à toutes les populations particulières.

### Modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en continu et en association

Les modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association, devront être réalisées conformément aux recommandations données dans le Tableau 3 ci-dessus pour la capécitabine et conformément au résumé des caractéristiques du ou des produit(s) associé(s).

### Ajustements de posologie pour des populations particulières

*Insuffisance hépatique* : les données d'efficacité et de tolérance disponibles concernant les patients présentant une insuffisance hépatique ne sont pas suffisantes pour permettre de donner des recommandations d'ajustements posologiques. Il n'existe pas de données disponibles sur l'insuffisance hépatique consécutive à une cirrhose ou une hépatite.

*Insuffisance rénale* : la capécitabine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine avant traitement inférieure à 30 ml/min [Cockcroft et Gault]). Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine avant traitement comprise entre 30-50 ml/min) est augmentée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75 % pour une dose initiale de 1250 mg/m<sup>2</sup>. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, aucune réduction de posologie n'est recommandée pour une dose initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup>. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine avant traitement comprise entre 51-80 ml/min), aucun ajustement posologique n'est recommandé. Une surveillance attentive et une rapide interruption du traitement sont conseillées lorsqu'un patient développe un effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 pendant le traitement et après ajustement de la posologie comme indiqué dans le Tableau 3 ci-dessus. Si la clairance de la créatinine calculée diminue pendant le traitement à une valeur inférieure à 30 ml/min, le traitement par la capécitabine doit être interrompu. Ces recommandations d'adaptation de posologie pour l'insuffisance rénale concernent à la fois la monothérapie et l'association (voir aussi le paragraphe « chez le sujet âgé » ci-dessous).

*Chez le sujet âgé :*

En monothérapie par la capécitabine, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de 60 ans ou plus comparés aux patients plus jeunes.

Lorsque la capécitabine a été associée à d'autres produits, les patients âgés ( $\geq 65$  ans) ont présenté davantage d'effets indésirables de grade 3 et 4, y compris ceux pouvant mener à un arrêt du traitement, comparativement aux patients plus jeunes. Une surveillance attentive des patients âgés de 60 ans ou plus est recommandée.

- En association avec le docétaxel : une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez des patients âgés de 60 ans ou plus (voir rubrique 5.1). Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, une réduction de la première dose de capécitabine à 75 % (950 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour) est recommandée. Si aucune toxicité n'est observée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, avec une posologie initiale réduite de capécitabine en association au docétaxel, la posologie de capécitabine peut être prudemment augmentée jusqu'à 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour.

- En association avec l'irinotécan : chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une réduction de la posologie initiale de capécitabine à 800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour est recommandée.

*Enfants et adolescents :*

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants (moins de 18 ans).

## Contre-indications

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine,
- Hypersensibilité à la capécitabine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « liste des excipients » ou au fluorouracile,
- Chez les patients présentant un déficit connu à la dihydro-pyrimidine-déshydrogénase (DPD),
- Pendant la grossesse et l'allaitement,
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère,
- Chez les insuffisants hépatiques sévères,
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min),
- Traitement par la sorivudine ou ses analogues chimiquement apparentés, telle que la brivudine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- Si une contre-indication existe pour l'un des traitements associés, quel qu'il soit, alors ce traitement ne doit pas être utilisé.

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

*Les toxicités dose-limitantes* comprennent notamment : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, stomatites et syndrome main-pied (réaction cutanée main-pied, érythrodysesthésie palmo-plantaire). La plupart des effets secondaires sont réversibles et n'entraînent pas l'arrêt définitif du traitement bien que l'on soit amené à suspendre le traitement ou à réduire les doses.

*Diarrhées* : Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique par voie parentérale est nécessaire. Un traitement anti-diarrhéique standard (ex : lopéramide) peut être utilisé. Les diarrhées de grade 2 selon la NCIC CTC sont définies comme une augmentation des selles jusqu'à 4 à 6 /jour ou des selles nocturnes, les diarrhées de grade 3 comme une augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 /jour ou une diarrhée profuse et malabsorption. Les diarrhées de grade 4 correspondent à une augmentation des selles jusqu'à 10 ou plus /jour ou des diarrhées très sanglantes ou la nécessité d'un apport parentéral. Une diminution de la dose sera envisagée si nécessaire (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

*Déshydratation* : Les déshydratations doivent être prévenues ou corrigées le plus tôt possible. Les patients présentant une anorexie, une asthénie, des nausées, des vomissements ou des diarrhées peuvent rapidement se déshydrater. Si une déshydratation de grade 2 (ou plus) survient, le traitement par la capécitabine doit être immédiatement interrompu et la déshydratation corrigée. Le traitement ne pourra être repris que lorsque le patient sera réhydraté et que toutes les causes aggravantes seront corrigées ou contrôlées. Les modifications de doses appliquées doivent correspondre aux événements indésirables à l'origine de la déshydratation (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Le *syndrome main-pied* (également connu sous le nom de réaction cutanée main-pied ou d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ou d'érythème des extrémités chimio-induit) : Le syndrome main-pied de grade 1 se définit par : engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort qui n'empêchent pas les activités normales du patient.

Le syndrome main-pied de grade 2 se définit par la présence d'un érythème douloureux et d'un œdème des mains et/ou des pieds, et/ou un inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes.

Le syndrome main-pied de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes. Si un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 survient, l'administration de capécitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque capécitabine et cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du syndrome main-pied n'est pas recommandée, car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine.

**Cardiotoxicité :** Des manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par les fluoropyrimidines, à type d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, choc cardiogénique, mort subite et anomalies électrocardiographiques (telles que de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients aux antécédents de coronaropathies. Des cas d'arythmie cardiaque (tels que fibrillation ventriculaire, torsades de pointes et bradycardie), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par capécitabine. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine (voir rubrique « Effets indésirables »).

**Hypo-ou hypercalcémie :** Une hypo- ou une hypercalcémie a été rapportée au cours du traitement par la capécitabine. La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypo- ou une hypercalcémie préexistante (voir rubrique « Effets indésirables »).

**Atteinte du système nerveux central ou périphérique :** La prudence doit être observée en cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique : métastases cérébrales ou neuropathie par exemple (voir rubrique « Effets indésirables »).

**Diabète sucré ou troubles électrolytiques :** La prudence doit être de rigueur chez les patients atteints de diabète sucré ou présentant des troubles électrolytiques car ceux-ci peuvent être aggravés lors du traitement par la capécitabine.

**Anticoagulant coumarinique :** Dans une étude d'interaction avec administration d'une dose unique de warfarine, il y a eu une augmentation significative de l'Aire Sous la Courbe (ASC) moyenne de S-warfarine (+57 %). Ces résultats suggèrent une interaction, probablement due à une inhibition de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine. Les paramètres de la coagulation (INR ou TP) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants coumariniques doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

**Insuffisance hépatique :** En l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les insuffisants hépatiques, la capécitabine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, qu'il y ait présence ou non de métastases hépatiques. L'administration de la capécitabine doit être interrompue lorsque sont observées des élévations de la bilirubine liées au traitement 3 fois supérieures aux valeurs normales ou des élévations des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT) liées au traitement 2,5 fois supérieures aux valeurs normales. Le traitement par la capécitabine en monothérapie peut être repris lorsque le taux de bilirubine est  $\leq$  à 3 fois la normale ou le taux de transaminases hépatiques  $\leq$  à 2,5 fois la normale.

**Insuffisance rénale :** Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine : 30-50 ml/min) est augmentée (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Contre-indications »).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

## Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### Interactions avec d'autres médicaments :

**Anticoagulants coumariniques :** des altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements ont été rapportés chez des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone. Les effets sont survenus dans les jours voire les mois suivant le début du traitement par la capécitabine et dans quelques cas dans le mois suivant l'arrêt du traitement.

Dans une étude clinique d'interaction pharmacocinétique, après une dose unique de 20 mg de warfarine, un traitement par la capécitabine a augmenté l'ASC de S-warfarine de 57 % avec une augmentation de 91 % de la valeur de l'International Normalized Ratio (INR). Du fait que le métabolisme de la R-warfarine n'a pas été affecté, ces résultats indiquent que la capécitabine diminue la régulation de l'isoenzyme 2C9, mais n'a pas d'effet sur les isoenzymes 1A2 et 3A4. Les paramètres de la coagulation (TP ou INR) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence.

*Phénytoïne* : une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne entraînant des symptômes d'intoxication à la phénytoïne a été rapportée dans des cas isolés lors de l'administration concomitante de capécitabine et de phénytoïne. Un contrôle régulier des patients prenant de façon concomitante de la phénytoïne avec de la capécitabine doit être effectué afin de surveiller l'augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne.

*Acide folinique* : une étude de l'association capécitabine-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie de la capécitabine, dont la toxicité peut être augmentée par l'acide folinique : la dose maximale tolérée (DMT) de capécitabine seule, en traitement intermittent, est de 3000 mg/m<sup>2</sup> par jour, alors qu'elle n'est que de 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour, lorsqu'elle est associée avec l'acide folinique (30 mg x 2/jour par voie orale).

*Sorivudine et apparentés* : une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydro-pyrimidine déshydrogénase par la sorivudine.

Cette interaction qui peut entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique est potentiellement fatale. En conséquence, la capécitabine ne doit pas être administrée en même temps que la sorivudine ou apparentés, telle que la brivudine (voir rubrique « Contre-indications »). Un minimum de 4 semaines doit être observé entre la fin du traitement par la sorivudine ou apparentés, tels que la brivudine, et le début du traitement par la capécitabine.

*Anti-acides* : l'effet d'un anti-acide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été étudié. Les concentrations plasmatiques de la capécitabine et de l'un de ses métabolites (5'-DFCR) ont légèrement augmenté ; aucun effet n'a été constaté sur les trois métabolites majeurs (5'-DFUR, 5-FU et FBAL).

*Allopurinol* : des interactions entre le 5-FU et l'allopurinol ont été observées avec une diminution possible de l'efficacité du 5-FU. L'administration concomitante de l'allopurinol avec la capécitabine doit être évitée.

*Interaction avec le cytochrome P-450* : pour les interactions potentielles avec les isoenzymes 1A2, 2C9 et 3A4, se reporter aux interactions avec les anticoagulants coumariniques.

*Interféron alpha* : associé à l'interféron alpha-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> par jour), la DMT de la capécitabine était de 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour, alors qu'elle était de 3000 mg/m<sup>2</sup> par jour lorsque la capécitabine était utilisée seule.

*Radiothérapie* : la DMT de la capécitabine administrée en monothérapie, avec un schéma intermittent, est de 3000 mg/m<sup>2</sup> par jour, alors qu'en association à la radiothérapie pour le cancer rectal, la DMT de la capécitabine est de 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour administrée soit en schéma continu, soit quotidiennement du lundi au vendredi pendant une cure de radiothérapie de 6 semaines.

*Oxaliplatine* : aucune différence cliniquement significative d'exposition à la capécitabine ou à ses métabolites, au platine libre ou au platine total n'a été observée lorsque la capécitabine a été administrée en association à l'oxaliplatine avec ou sans bévacizumab.

*Bevacizumab* : il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif du bévacizumab sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine ou de ses métabolites, en présence d'oxaliplatine.

Interaction avec l'alimentation : dans tous les essais cliniques, les patients devaient prendre la capécitabine dans les 30 minutes suivant un repas. Les données actuelles de tolérance et d'efficacité étant fondées sur une telle administration, il est recommandé de prendre la capécitabine selon ce schéma. La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

## Grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par la capécitabine. En cas de grossesse survenue sous capécitabine, les risques potentiels pour le fœtus doivent être expliqués.



## **Grossesse**

Il n'existe pas d'étude de la capécitabine chez la femme enceinte ; toutefois on peut supposer que la capécitabine administrée chez la femme enceinte pourrait entraîner des effets délétères chez le fœtus. Lors d'études de la toxicité au cours de la reproduction chez l'animal, l'administration de capécitabine a provoqué une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes. Ces effets observés sont attendus pour les dérivés de la fluoropyrimidine. La capécitabine est contre-indiquée au cours de la grossesse.

## **Allaitement**

Le passage de la capécitabine dans le lait maternel n'est pas connu. Des quantités importantes de capécitabine et de ses métabolites ont été retrouvées dans le lait de souris allaitantes. L'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par la capécitabine.

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La capécitabine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La capécitabine peut provoquer des sensations de vertige, de fatigue et des nausées.

## **Effets indésirables**

### **a. Résumé du profil de tolérance**

Le profil de tolérance global de la capécitabine est issu de données recueillies chez plus de 3000 patients, traités par la capécitabine en monothérapie, ou par la capécitabine en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les profils de tolérance de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du côlon en adjuvant sont comparables. Pour les détails relatifs aux principales études, incluant le schéma et les principaux résultats d'efficacité, se reporter à la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ».

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés et/ou cliniquement pertinents étaient les affections gastro-intestinales (particulièrement diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatites), le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), fatigue, asthénie, anorexie, cardiotoxicité, augmentation des troubles rénaux chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée, et thrombose/embolie.

### **b. Résumé des effets indésirables sous forme de tableau**

Les effets indésirables, dont le lien de causalité avec l'administration de la capécitabine a été considéré par les investigateurs comme possible, probable ou douteux, sont listés dans le Tableau 4 lorsque la capécitabine est administrée en monothérapie et dans le Tableau 5 lorsque la capécitabine est administrée en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les libellés suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

### **Capécitabine en monothérapie :**

Le Tableau 4 liste les effets indésirables, associés à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie, d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance des trois principales études cliniques incluant plus de 1900 patients (études M66001, SO14695 et SO14796). Les effets indésirables sont classés dans le groupe de fréquence approprié selon l'incidence globale provenant de l'analyse de l'ensemble des données.



Tableau 4 Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie

<b>Système organe-classe</b>	<b>Très fréquent Tous grades</b>	<b>Fréquent Tous grades</b>	<b>Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif</b>
<i>Infections et infestations</i>	-	Infection par le virus de l'herpès, Rhinopharyngite, Infection des voies respiratoires basses	Sepsis, Infection des voies urinaires, Cellulite, Amygdalite, Pharyngite, Candidose buccale, Grippe, Gastroentérite, Infection fongique, Infection, Abscès dentaire
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</i>	-	-	Lipome
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	-	Neutropénie, Anémie	Neutropénie fébrile, Pancytopenie, Granulopénie, Thrombopénie, Leucopénie, Anémie hémolytique, Augmentation de l'International Normalised Ratio (INR)/Temps de prothrombine prolongé
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	-	Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Anorexie	Déshydratation, Diminution de l'appétit, Perte de poids	Diabète, Hypokaliémie, Trouble de l'appétit, Malnutrition, Hypertriglycéridémie,
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Insomnie, Dépression	Etat confusionnel, Attaque de panique, Humeur dépressive, Diminution de la libido
<i>Affections du système nerveux</i>	-	Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique
<i>Affections oculaires</i>	-	Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	-	Vertige, Douleur de l'oreille

<i>Affections cardiaques</i>	-	-	Angor instable, Angine de poitrine, Ischémie myocardique, Fibrillation auriculaire, Arythmie, Tachycardie, Tachycardie sinusale, Palpitations
<i>Affections vasculaires</i>	-	Thrombophlébite	Thrombose veineuse profonde, Hypertension, Pétéchies, Hypotension, Bouffées de chaleur, Refroidissement des extrémités
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	-	Dyspnée, Epistaxis, Toux, Rhinorrhée	Embolie pulmonaire, Pneumothorax, Hémoptysie, Asthme, Dyspnée d'effort
<i>Affections gastro- intestinales</i>	Diarrhées, Vomissements, Nausées, Stomatites, Douleurs, abdominales	Hémorragie gastro- intestinale Constipation, Douleur épigastrique, Dyspepsie, Flatulence, Sécheresse de la bouche	Occlusion intestinale, Ascite, Entérite, Gastrite, Dysphagie, Douleur abdominale basse, Œsophagite, Inconfort abdominal, Reflux gastro- œsophagien, Colite, Sang dans les selles
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Hyperbilirubinémie, Anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse
<i>Affections de la peau et du tissu sous- cutané</i>	Syndrome d'érythro dysesthésie palmo- plantaire	Eruption, Alopécie, Erythème, Sécheresse cutanée, Prurit, Hyperpigmentation cutanée, Eruption maculaire, Desquamation cutanée, Dermatite, Trouble de la pigmentation, Atteinte unguéale	Ulcère cutané, Eruption, Urticaire, Réaction de photosensibilité, Erythème palmaire, Œdème facial, Purpura
<i>Affections musculo- squelettiques et systémiques</i>	-	Douleur des extrémités, Douleur dorsale, Arthralgies	Œdème des articulations, Douleur osseuse, Douleur faciale, Raideur musculo- squelettique, Faiblesse musculaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	-	Hydronéphrose, Incontinence urinaire, Hématurie, Nycturie, Augmentation de la créatinémie

<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	-	-	Hémorragie vaginale
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue, Asthénie	Episode fébrile, Léthargie, Œdème périphérique, Malaise, Douleur thoracique	Œdème, Frissons, Syndrome pseudo-grippal, Tremblements, Augmentation de la température corporelle
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	-	-	Ampoule, Surdosage

#### Capécitabine et traitements associés :

Le Tableau 5 liste les effets indésirables liés à l'utilisation de la capécitabine associée à différentes chimiothérapies dans différentes indications, d'après les données de tolérance chez plus de 3000 patients. Les effets indésirables sont classés par groupe de fréquence (Très fréquent ou Fréquent) selon l'incidence la plus élevée retrouvée dans chacune des principales études cliniques et ont été classés seulement s'il s'agit d'**autres effets indésirables** que ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou dans un groupe de **fréquence supérieure** comparée à la capécitabine en monothérapie (voir Tableau 4). Les effets indésirables peu fréquents observés lors de l'association de la capécitabine à un autre traitement sont comparables à ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou à ceux du produit associé utilisé en monothérapie (conformément aux données publiées et/ou aux résumés des caractéristiques des produits respectifs).

Certains de ces effets indésirables correspondent à ceux fréquemment observés avec un produit associé (par exemple : neuropathie sensitive périphérique avec le docétaxel ou l'oxaliplatine, hypertension avec le bévacizumab) ; toutefois une exacerbation lors du traitement par la capécitabine ne peut être exclue.

Tableau 5 Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association de traitement, **autres** que ceux déjà observés avec la capécitabine en monothérapie ou à **une fréquence supérieure** comparée à la capécitabine en monothérapie.

<b>Système organe-classe</b>	<b>Très fréquent Tous grades</b>	<b>Fréquent Tous grades</b>
<i>Infections et infestations</i>	-	Zona, Infection urinaire, Candidose buccale, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinites, Grippe, *Infection, Herpès buccal
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	*Neutropénie, *Leucopénie, *Anémie, *Fièvre neutropénique, Thrombopénie	Aplasie médullaire, *Neutropénie fébrile
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Hypokaliémie, Hyponatrémie, Hypomagnésémie, Hypocalcémie, Hyperglycémie
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Trouble du sommeil, Anxiété
<i>Affections du système nerveux</i>	Altération du goût, Paresthésie et dysesthésie, Neuropathies périphériques, Neuropathies sensorielles périphériques, Dysgueusie, Céphalées	Neurotoxicité, Tremblements, Névralgies, Réaction d'hypersensibilité, Hypoesthésie
<i>Affections oculaires</i>	Larmoiements	Troubles visuels, Sécheresse oculaire, Douleur oculaire, Diminution de l'acuité visuelle, Vision floue
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	Acouphène, Hypoacousie
<i>Affections cardiaques</i>	-	Fibrillation auriculaire, Ischémie cardiaque/Infarctus

<i>Affections vasculaires</i>	Œdème des membres inférieurs, Hypertension, *Embolie et thromboses	Bouffées vasomotrices, Hypotension, Poussée hypertensive, Bouffées de chaleur, Phlébite
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Angine, Dysesthésie pharyngée	Hoquet, Douleur pharyngo-laryngée, Dysphonie
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation, Dyspepsie	Hémorragie gastro-intestinale haute, Ulcération buccale, Gastrite, Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, Douleur buccale, Dysphagie, Rectorragie, Douleur abdominale basse, Dysesthésie buccale, Paresthésie buccale, Hypoesthésie buccale, Inconfort abdominal
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Fonction hépatique anormale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Alopécie, Troubles unguéaux	Hyperhidrose, Eruption érythémateuse, Urticaire, Sueurs nocturnes
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Myalgie, Arthralgie, Douleur des extrémités	Douleur de la mâchoire, Spasmes musculaires, Trismus, Faiblesse musculaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	Hématurie, Protéinurie, Diminution de la clairance rénale de la créatinine, Dysurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Pyrexie, Faiblesse, *Léthargie, Intolérance à la fièvre	Inflammation des muqueuses, Douleur des membres, Douleur, Frissons, Douleur thoracique, Syndrome pseudo-grippal, *Fièvre, Réaction liée à la perfusion, Réaction liée à l'injection, Douleur au site de perfusion, Douleur au site d'injection
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	-	Contusion

\*Pour chacun des termes, le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de tous grades. Pour les termes marqués avec « + », le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de grade 3-4. Les effets indésirables sont classés suivant la fréquence la plus élevée observée dans les principales études cliniques.

#### Expérience depuis la commercialisation :

Les réactions indésirables graves ci-dessous ont été identifiées après la commercialisation :

- Très rare : sténose du canal lacrymal
- Très rare : insuffisance hépatique et cholestase hépatique ont été rapportées au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.
- Très rare : fibrillation ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsade de pointe et bradycardie

#### c. Description de certains effets indésirables

*Syndrome main-pied (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») :*

Lors de l'administration de 1250 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 53 à 60 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée dans des études cliniques incluant la capécitabine en monothérapie (y compris les études dans le cancer du côlon adjuvant, dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer du sein) et une fréquence de 63 % a été observée dans le groupe capécitabine/docétaxel dans le traitement de cancer du sein métastatique. Lors de l'administration de 1000 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 22 à 30 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée avec la capécitabine en association de traitement.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités soit par la capécitabine en monothérapie, soit par la capécitabine en association avec différentes chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) a montré qu'un syndrome main-pied (tous grades) est survenu chez 2066 patients (43%) avec une durée moyenne de survenue de 239 jours [IC 95% 201, 288] après le début du traitement par la capécitabine.

Dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), diminution de la dose cumulative de capécitabine (0,1\*kg), augmentation de l'intensité de la dose relative durant les six premières semaines, augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans), sexe féminin, et un bon score ECOG à l'état initial (0 versus  $\geq 1$ ).

*Diarrhées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») :*

La capécitabine peut induire la survenue de diarrhées, observées chez plus de 50 % des patients traités.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés à une augmentation du risque de développer des diarrhées de manière statistiquement significative : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) et sexe féminin. Les facteurs suivants étaient associés de manière significative à une diminution du risque de survenue de diarrhée : augmentation de la dose cumulative de capécitabine (0,1\*kg) et augmentation de l'intensité de la dose relative durant les 6 premières semaines.

*Cardiotoxicité (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») :*

En plus des effets indésirables décrits dans les Tableaux 4 et 5, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence de moins de 0,1 % avec la capécitabine en monothérapie d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance issues de 7 études cliniques incluant 949 patients (2 études cliniques de phase III et 5 de phase II dans le cancer colorectal métastatique et le cancer du sein métastatique) : cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, mort subite et extrasystoles ventriculaires.

*Encéphalopathie*

En plus des effets indésirables décrits dans les Tableaux 4 et 5, et d'après les données de tolérance de l'analyse de l'ensemble des 7 études cliniques, citée ci-dessus, l'encéphalopathie a également été associée à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie avec une incidence de moins de 0,1 %.

#### d. Populations particulières

*Patients âgés (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») :*

Une analyse des données de tolérance chez des patients âgés de 60 ans ou plus traités par la capécitabine en monothérapie et une analyse des patients traités par l'association capécitabine plus docétaxel ont montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 ainsi que des effets indésirables graves liés au traitement, par rapport aux patients de moins de 60 ans. Les patients de 60 ans ou plus traités par l'association capécitabine /docétaxel ont également eu plus d'arrêts prématurés de traitements dus à des effets indésirables, par rapport aux patients âgés de moins de 60 ans.

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, l'augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) était associée de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

**Sexe**

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, le sexe féminin était associé de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

*Insuffisants rénaux (voir rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques ») :*

Une analyse de la tolérance chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie (cancer colorectal) présentant une insuffisance rénale avant traitement a montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (respectivement 36 % chez les patients sans insuffisance rénale  $n = 268$ , versus 41 % chez les patients avec une insuffisance rénale légère  $n = 257$  et 54 % lorsque l'insuffisance rénale était modérée  $n = 59$ ) (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, il a été observé un taux plus élevé de réduction de la dose (44 %) versus 33 % chez les patients sans insuffisance rénale et 32 % chez les patients avec insuffisance rénale légère, ainsi qu'une augmentation des arrêts de traitement précoces (21 % d'arrêts de traitement pendant les deux premiers cycles) versus 5 % chez les patients sans insuffisance rénale et 8 % chez les patients avec insuffisance rénale légère.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Pour vos questions pharmaceutiques ou signalements de pharmacovigilance contactez le service Information Médicale Actavis

- Par téléphone : 04.72.71.63.97
- Par e-mail :

Pour toute question d'information médicale : [infomed@actavis.com](mailto:infomed@actavis.com)

Pour tout signalement de pharmacovigilance : [PV@actavis.com](mailto:PV@actavis.com) »

## Surdosage

Les manifestations du surdosage aigu sont les suivantes : nausées, vomissements, diarrhées, mucite, irritation et hémorragie gastro-intestinales et dépression médullaire osseuse. Le traitement médical du surdosage doit associer les mesures thérapeutiques et d'assistance habituellement prises pour corriger les troubles cliniques et prévenir leurs éventuelles complications.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : cytostatique (antimétabolite), code ATC : L01BC06**

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluorouracile (5-FU). L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine phosphorylase (ThyPase) est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains habituellement à des taux moindres. Dans des modèles de xénogreffe de cancer humain, la capécitabine a fait preuve d'un effet synergique en association avec le docétaxel, effet qui serait lié à la régulation positive de la thymidine phosphorylase par le docétaxel.

Il semble que le métabolisme du 5-FU bloque dans la voie anabolique la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique, ce qui perturbe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'incorporation du 5-FU entraîne également une inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines. Comme l'ADN et l'ARN sont indispensables à la division et à la croissance cellulaire, il est possible que le 5-FU agisse en générant une carence en thymidine qui provoque des déséquilibres de croissance et la mort cellulaire. Les effets de la carence en ADN et en ARN sont plus intenses au niveau des cellules qui prolifèrent plus rapidement et qui métabolisent plus vite le 5-FU.

### Cancer du côlon et cancer colorectal :

#### Capécitabine en monothérapie en adjuvant dans le cancer du côlon

Les données d'une étude clinique de phase III (Etude X-ACT ; M66001), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. 1987 patients ont été randomisés dans cette étude pour être traités soit par la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement, ce cycle de 3 semaines était administré pendant 24 semaines) soit par 5-FU et leucovorine (LV) (protocole Mayo Clinic : 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine IV suivi de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus IV, les jours 1 à 5, tous les 28 jours pendant 24 semaines). La capécitabine était au moins équivalente à 5-FU/LV par voie IV pour la survie sans maladie de la population per protocole (hazard ratio 0,92 ; IC 95 % : 0,80-1,06). Sur l'ensemble de la population randomisée, les tests statistiques comparant la capécitabine au 5-FU/LV en termes de survie sans maladie et de survie globale ont montré respectivement des hazard ratios de 0,88 (IC 95 % : 0,77-1,01 ; p = 0,068) et 0,86 (IC 95 % : 0,74-1,01 ; p = 0,060). Le suivi médian à la date de l'analyse était de 6,9 ans. La supériorité de la capécitabine vs 5-FU bolus/LV a été démontrée dans une analyse multivariée de Cox planifiée. Les facteurs spécifiés dans le plan d'analyse statistique et inclus dans le modèle ont été : l'âge, le délai entre la chirurgie et la randomisation, le sexe, le taux de CEA (antigène carcino-embryonnaire) à l'inclusion, les ganglions lymphatiques à l'inclusion et le pays. Sur l'ensemble de la population randomisée, la capécitabine s'est montrée supérieure au 5-FU/LV tant en termes de survie sans maladie (hazard ratio 0,849 ; IC 95 % 0,739-0,976 ; p = 0,0212) qu'en termes de survie globale (hazard ratio 0,828 ; IC 95 % 0,705-0,971 ; p = 0,0203).

### Association de traitement en adjuvant dans le cancer du côlon

Les données d'une étude clinique de phase III (étude NO16968), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en association avec l'oxaliplatine (XELOX) en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. Dans cette étude, 944 patients ont été randomisés et traités par des cycles toutes les 3 semaines de capécitabine pendant 24 semaines (1000 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement) en association avec l'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de plus de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) ; 942 patients ont été randomisés et traités par des bolus de 5-FU et leucovorine. Dans l'analyse principale de la survie sans maladie dans la population en intention de traiter, XELOX a été montré comme significativement supérieur à 5-FU/LV (HR = 0,80, IC 95% : 0,69 - 0,93 ; p = 0.0045). Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 71 % pour XELOX versus 67 % pour 5-FU/LV. L'analyse de la survie sans rechute, critère d'évaluation secondaire, supporte ces résultats avec un HR de 0,78 (IC 95 % ; 0,67 – 0,92 ; p = 0,0024) pour XELOX vs 5-FU/LV. XELOX a montré une tendance à une survie globale supérieure avec un HR de 0,87 (IC 95 % ; 0,72 – 1,05 ; p = 0,1486) qui se traduit par une diminution de 13 % du risque de décès. Le taux de survie globale à 5 ans était de 78 % pour XELOX versus 74 % pour 5-FU/LV. Les données d'efficacité sont basées sur une durée d'observation médiane de 59 mois pour la survie globale et de 57 mois pour la survie sans maladie. Dans la population en intention de traiter, le taux de sorties d'étude dû aux événements indésirables était plus important dans le bras en association de traitements XELOX (21 %) que dans le bras en monothérapie 5-FU/LV (9 %).

### Capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique

Les résultats de deux études cliniques de phase III (SO14695 ; SO14796) de protocole identique, multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'1 semaine sans traitement, le tout étant considéré comme un cycle de 3 semaines). 604 patients ont été randomisés pour le traitement par le 5-FU et la leucovorine (régime Mayo : 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine en IV suivi de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU par bolus IV ; les jours 1 à 5, tous les 28 jours). Les taux de réponse objective globale dans toute la population randomisée (évaluation de l'investigateur) étaient de 25,7 % (capécitabine) versus 16,7 % (régime Mayo) ; p <0,0002. Le temps de progression médian était de 140 jours (capécitabine) versus 144 jours (régime Mayo). La survie médiane était de 392 jours (capécitabine) versus 391 jours (régime Mayo). Actuellement, il n'y a pas de données disponibles comparant la capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal avec des associations en première ligne.

### Traitement associé en première ligne du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16966) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine seul ou associé au bévacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'étude comportait deux parties : une partie initiale de 2 groupes, dans laquelle 634 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement, incluant XELOX ou FOLFOX-4, puis une partie factorielle 2x2 dans laquelle 1401 patients ont été randomisés en quatre groupes de traitement: XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bévacizumab, et FOLFOX-4 plus bévacizumab. Voir le Tableau 6 pour les traitements.

Tableau 6 : Traitements de l'étude NO16966 (CCRM)

	Traitement	Dose initiale	calendrier
	Oxaliplatine Leucovorine 5- Fluorouracile	85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h 200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus, suivie de 600 mg/ m <sup>2</sup> IV 22 h	
	Placebo ou Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, tous les 14 jours
	Oxaliplatine Capécitabine	130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h 1000 mg/m <sup>2</sup> per os deux fois par jour	
	Placebo ou Bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 min	Jour 1, avant XELOX, et toutes les 3 semaines
5-Fluorouracile: injection IV en bolus immédiatement après la leucovorine			

De manière globale, la non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population des patients éligibles et dans la population en intention de traiter (voir le Tableau 7). Ces résultats indiquent que XELOX est équivalent à FOLFOX-4 en termes de survie globale (voir le Tableau 7).



La comparaison de XELOX plus bévacicumab à FOLFOX-4 plus bévacicumab était une analyse exploratoire pré-définie. Dans cette comparaison de sous-groupes de traitement, XELOX plus bévacicumab a été similaire à FOLFOX-4 plus bévacicumab en termes de survie sans progression (risque relatif 1,01 ; IC 97,5 % : 0,84 - 1,22). Le suivi médian au moment de l'analyse principale de la population en intention de traiter était de 1,5 ans ; les données issues des analyses réalisées après une année supplémentaire de suivi sont également présentées dans le Tableau 7. Cependant, les résultats de la PFS et de la survie globale n'ont pas été confirmés lors de l'analyse de la PFS « sous-traitement » : le risque relatif de XELOX versus FOLFOX-4 était de 1,24 avec un intervalle de confiance IC à 97,5% 1,07 - 1,44. Bien que les analyses de sensibilité montrent que les différences de schéma d'administration des traitements ainsi que le temps d'évaluation de la tumeur impactent l'analyse de la PFS « sous-traitement », aucune autre explication n'a pu être apportée.

Tableau 7 : Principaux résultats concernant l'efficacité selon l'analyse de non infériorité de l'étude NO16966

ANALYSE PRINCIPALE			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP* : N=967 ; ITT** : N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP* : N = 937 ; ITT** : N= 1017)	
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC97,5%)
Paramètre : Survie sans progression			
PPE	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Paramètre : Survie globale			
PPE	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
SUIVI ADDITIONNEL D'UN AN			
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC97,5%)
Paramètre : Survie sans progression			
PPE	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Paramètre : Survie globale			
PPE	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*PPE : population des patients éligibles ; \*\*ITT : population en intention de traiter

Les données d'une étude clinique de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup> pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n=410), soit une association de traitement (n=410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par l'irinotécan (350 mg/m<sup>2</sup> au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> au jour 1). Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) associé à l'irinotécan (250 mg/m<sup>2</sup> au jour 1) (XELIRI) et de seconde ligne par capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à intervalles de trois semaines. En traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95% 5,1 - 6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95% 7,0 - 8,3 mois ; p=0,0002) pour XELIRI.

Les données issues d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supporte l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m<sup>2</sup> pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bévacicumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 115 patients ont été randomisés pour recevoir la capécitabine associée à l'irinotécan (XELIRI) et au bévacicumab : capécitabine (800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), irinotécan (200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes le jour 1 toutes les trois semaines) et bévacicumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les trois semaines). Un total de 118 patients a été randomisé pour recevoir un traitement par la capécitabine associée à l'oxaliplatine et au bévacicumab : capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et bévacicumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les trois semaines). La survie sans progression à 6 mois dans la population en intention de traiter était de 80% (XELIRI plus bévacicumab) versus 74% (XELOX plus bévacicumab).

Le taux de réponse globale (réponses complète et partielle) était de 45% (XELOX plus bévacicumab) versus 47% (XELIRI plus bévacicumab).

#### Traitement associé en deuxième ligne du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16967) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant reçu en première ligne de l'irinotécan en association à un traitement à base de fluoropyrimidine ont été randomisés pour recevoir XELOX ou FOLFOX-4. Pour plus de précisions sur le schéma posologique des traitements par XELOX et FOLFOX-4 (sans addition de placebo ou bévacicumab), se reporter au Tableau 6. La non infériorité de XELOX versus FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population per protocole et dans la population en intention de traiter (voir le Tableau 8). Les résultats indiquent que XELOX est équivalent à FOLFOX-4 en termes de survie globale (voir le Tableau 8). Le suivi médian au moment de l'analyse principale de la population en intention de traiter était de 2,1 ans ; les données issues des analyses réalisées après six mois supplémentaires de suivi sont également présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Principaux résultats concernant l'efficacité selon l'analyse de non infériorité de l'étude NO16967

<b>ANALYSE PRINCIPALE</b>			
<b>XELOX (PPP* : N=251 ; ITT** : N=313)</b>		<b>FOLFOX-4 (PPP* : N = 252 ; ITT** : N= 314)</b>	
<b>Population</b>	<b>Délai médian jusqu'à événement (jours)</b>		<b>HR (IC95%)</b>
<b>Paramètre : Survie sans progression</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Paramètre : Survie globale</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>SUIVI ADDITIONNEL DE 6 MOIS</b>			
<b>Population</b>	<b>Délai médian jusqu'à événement (jours)</b>		<b>HR (IC95%)</b>
<b>Paramètre : Survie sans progression</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Paramètre : Survie globale</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP : population per protocole ; \*\*ITT : population en intention de traiter

#### Cancer gastrique avancé :

Les données d'une étude de phase III (ML17032), multicentrique, randomisée, contrôlée supportent l'emploi de la capécitabine en première ligne pour le traitement du cancer gastrique avancé. Dans cet essai, 160 patients ont été randomisés pour recevoir capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 7 jours) et cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures toutes les 3 semaines). 156 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> par jour en perfusion continue les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines) et cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures le jour 1, toutes les 3 semaines). Lors de l'analyse per protocole, la survie sans progression des patients sous capécitabine associée au cisplatine était non inférieure à celle des patients sous 5-FU associé au cisplatine (HR = 0,81 ; IC 95% : 0,63 – 1,04). La médiane de survie sans progression était de 5,6 mois (capécitabine + cisplatine) versus 5,0 mois (5-FU + cisplatine). Le hazard ratio de la survie globale était similaire au hazard ratio de la survie sans progression (HR = 0,85 ; IC 95% : 0,64 - 1,13). La durée médiane de survie était de 10,5 mois (capécitabine + cisplatine) versus 9,3 mois (5-FU + cisplatine).

Les données d'une étude randomisée, multicentrique de phase III comparant la capécitabine au 5-FU et l'oxaliplatine au cisplatine, chez des patients ayant un cancer gastrique avancé, viennent étayer l'utilisation de la capécitabine en traitement de première ligne du cancer gastrique avancé (étude REAL-2). Dans cette étude, 1002 patients ont été randomisés selon un plan factoriel en 2x2 à l'un des 4 groupes suivants :

- ECF : épirubicine (50 mg/m<sup>2</sup> en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les trois semaines) et 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> par jour, en perfusion continue via une voie centrale).
- ECX : épirubicine (50 mg/m<sup>2</sup> en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et capécitabine (625 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour en continu).

- EOF : épirubicine (50 mg/m<sup>2</sup> en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour en perfusion continue via une voie centrale).

- EOX : épirubicine (50 mg/m<sup>2</sup> en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et capécitabine (625 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour en continu).

Les analyses principales d'efficacité, dans la population per protocole, ont démontré la non infériorité de la survie globale pour les régimes contenant la capécitabine par rapport à ceux contenant du 5-FU (HR = 0,86 ; IC 95% 0,8 - 0,99) et pour les régimes contenant l'oxaliplatine par rapport à ceux contenant du cisplatine (HR = 0,92 ; IC 95% 0,80 - 1,1). La médiane de survie globale était de 10,9 mois avec les chimiothérapies à base de capécitabine et de 9,6 mois avec les chimiothérapies à base de 5-FU. La médiane de survie globale était de 10,0 mois avec les chimiothérapies à base de cisplatine et de 10,4 mois avec les chimiothérapies à base d'oxaliplatine.

La capécitabine a également été utilisée en association à l'oxaliplatine pour le traitement du cancer gastrique avancé. Les études menées avec la capécitabine en monothérapie montrent que la capécitabine est active dans le cancer gastrique avancé.

#### Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique avancé : méta-analyse

Une méta-analyse sur six études cliniques (études SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) supporte le remplacement par la capécitabine du 5-FU en monothérapie comme en association dans le traitement des cancers digestifs. Cette analyse de l'ensemble des données a porté sur 3097 patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et 3074 patients traités par des protocoles à base de 5-FU. La durée médiane de la survie globale était de 703 jours (IC95% : 671 ; 745) chez les patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et de 683 jours (IC95% : 646 ; 715) chez ceux traités par des protocoles contenant le 5-FU. Le rapport de risque pour la survie globale était de 0,94 (IC95% : 0,89 ; 1,00, p = 0,0489), ce qui démontre que les protocoles contenant la capécitabine sont supérieurs à ceux contenant le 5-FU.

#### Cancer du sein

##### *La capécitabine en association avec le docétaxel dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique*

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III supportent l'emploi de la capécitabine en association avec le docétaxel pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine) et 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec association capécitabine et docétaxel (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (capécitabine et docétaxel) versus 352 jours (docétaxel seul). Les taux de réponse objective globale dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) étaient de 41,6 % (capécitabine + docétaxel) vs 29,7 % (docétaxel seul) ; p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans l'association de capécitabine plus docétaxel (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (capécitabine + docétaxel) vs 128 jours (docétaxel seul).

##### *Capécitabine en monothérapie après échec aux taxanes, chimiothérapie à base d'anthracyclines ou pour lesquels des anthracyclines ne sont pas indiquées*

Les données de deux études multicentriques de phase II supportent l'emploi de la capécitabine en monothérapie pour le traitement des patients chez lesquels une chimiothérapie par taxane et anthracycline a échoué ou un traitement par anthracycline n'est pas indiqué. Dans ces études, 236 patients au total ont été traités par la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une semaine sans traitement). Les taux de réponse objective globale (évaluation par l'investigateur) étaient de 20 % (premier essai) et 25 % (second essai). Le temps médian jusqu'à progression était respectivement de 93 et 98 jours. La survie médiane était de 384 et 373 jours.

#### Toutes indications

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine en monothérapie ou en association à différentes chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) ont montré que les patients sous capécitabine qui ont développé un syndrome main-pied ont eu une survie globale plus longue comparée aux patients qui n'ont pas développé de syndrome main-pied : temps de survie globale médian 1100 jours (IC 95% 1007 ; 1200) vs 691 jours (IC 95% 638 ; 754) avec un risque relatif de 0,61 (IC 95% 0,56 ; 0,66).

## Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine ont été évalués dans l'intervalle posologique compris entre 502 et 3514 mg/m<sup>2</sup>/jour. Les paramètres de la capécitabine, des 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) et 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) mesurés aux jours 1 et 14 étaient identiques. Au jour 14, l'ASC du 5-FU était augmentée de 30 à 35 %. La diminution de l'exposition systémique au 5-FU n'est pas proportionnelle à la diminution de la dose de capécitabine, elle est plus importante en raison de la pharmacocinétique non linéaire du métabolite actif.

**Absorption :** après administration orale, la capécitabine est rapidement et largement absorbée, puis transformée de façon importante en ses métabolites : 5'-DFCR et 5'-DFUR. L'administration avec des aliments diminue le taux d'absorption de la capécitabine, mais n'a que peu d'effet sur l'ASC du 5'-DFUR et l'ASC du métabolite ultérieur, le 5-FU. A J14, à la dose de 1250 mg/m<sup>2</sup>, le produit étant administré après un repas, les pics de concentration plasmatique (C<sub>max</sub> en µg/ml) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 4,67 ; 3,05 ; 12,1 ; 0,95 et 5,46. Le délai d'obtention des pics de concentration plasmatique (T<sub>max</sub> en heures) était respectivement de 1,50 ; 2 ; 2 ; 2 et 3,34. Les valeurs de l'ASC 0-∞ en µg.h/ml étaient respectivement de 7,75 ; 7,24 ; 24,6 ; 2,03 et 36,3.

**Liaison aux protéines :** les études *in vitro* avec du plasma humain ont montré que la capécitabine, les 5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU sont liés aux protéines, principalement à l'albumine, respectivement à 54 %, 10 %, 62 % et 10 %.

**Biotransformation :** la capécitabine est d'abord métabolisée par la carboxylestérase hépatique en 5'-DFCR qui est ensuite converti en 5'-DFUR par la cytidine désaminase, principalement localisée dans le foie et les tissus tumoraux. L'activation catalytique du 5'-DFUR se déroule ensuite sous l'action de la thymidine phosphorylase (ThyPase). Les enzymes impliquées dans l'activation catalytique se trouvent dans les tissus tumoraux, mais aussi dans les tissus sains, bien qu'habituellement à des taux moindres. La biotransformation enzymatique séquentielle de la capécitabine en 5-FU conduit à des concentrations plus élevées dans les cellules tumorales. Dans le cas des tumeurs colorectales, la formation du 5-FU apparaît localisée en grande partie dans le stroma des cellules tumorales. Après l'administration orale de capécitabine à des patients présentant un cancer colorectal, le ratio de la concentration du 5-FU dans les tumeurs colorectales par rapport à la concentration dans les tissus voisins était de 3,2 (valeurs extrêmes 0,9 à 8,0). Le ratio tumeur/plasma de la concentration du 5-FU était de 21,4 (valeurs extrêmes 3,9 à 59,9 ; n = 8), alors que le ratio tissus sains/plasma était de 8,9 (valeurs extrêmes 3,0 à 25,8 ; n = 8). L'activité thymidine phosphorylase mesurée était 4 fois plus élevée dans la tumeur colorectale primitive que dans le tissu sain voisin. Selon les études immuno-histochimiques, la thymidine phosphorylase apparaît localisée en grande partie dans le stroma des cellules tumorales.

Le 5-FU est ensuite catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro-5 fluorouracile (FUH<sub>2</sub>) beaucoup moins toxique. La dihydropyrimidinase clive le noyau pyrimidine pour donner l'acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA). Finalement la β-uréidopropionase clive le FUPA en α-fluoro-β-alanine (FBAL) qui est éliminé dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitante. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**Élimination :** les demi-vies d'élimination (t<sub>1/2</sub> en heures) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 0,85 ; 1,11 ; 0,66 ; 0,76 et 3,23. La capécitabine et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans les urines ; 95,5 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. L'excrétion fécale est minimale (2,6 %). Le métabolite principal éliminé dans les urines est le FBAL qui représente 57 % de la dose administrée. Environ 3 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

**Traitement associé :** les études de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel et réciproquement, n'ont démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel (C<sub>max</sub> et ASC) ni d'effet du docétaxel ou du paclitaxel sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR.

**Pharmacocinétique chez des populations particulières :** une analyse de la pharmacocinétique a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de capécitabine à la posologie de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Sexe, présence ou absence de métastases hépatiques avant traitement, score de Karnofsky, bilirubine totale, sérum-albumine, ASAT ou ALAT, n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, du 5-FU et du FBAL.

**Patients présentant une insuffisance hépatique due à des métastases hépatiques :** d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique chez des patients cancéreux présentant une insuffisance hépatique légère à modérée à la suite de métastases hépatiques, la biodisponibilité de la capécitabine et l'exposition au 5-FU peuvent être augmentées en comparaison aux patients dont la fonction hépatique est normale. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

**Patients présentant une insuffisance rénale** : d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique chez des patients cancéreux présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance à la créatinine n'a aucune influence évidente sur la pharmacocinétique du produit intact et du 5-FU. La clairance à la créatinine a une influence sur l'exposition systémique au 5'-DFUR (35 % d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance à la créatinine diminue de 50 %) et du FBAL (114 % d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance à la créatinine diminue de 50 %). FBAL est un métabolite sans activité anti-proliférative.

**Patients âgés** : d'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique d'une population avec une large fourchette d'âges (27 à 86 ans) et incluant 234 patients âgés de 65 ans au moins (46 %), l'âge n'a eu aucune influence sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR et du 5-FU. L'ASC du FBAL a augmenté avec l'âge (une augmentation de 20 % de l'âge entraîne une augmentation de 15 % de l'ASC du FBAL). Cette augmentation est probablement due à une modification de la fonction rénale.

**Facteurs ethniques** : suite à l'administration orale de 825 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours, les patients japonais (n = 18) ont eu une diminution de la C<sub>max</sub> d'environ 36 % et une diminution de l'AUC de 24 % de la capécitabine par rapport aux patients caucasiens (n = 22). Les patients japonais ont également eu une diminution de la C<sub>max</sub> d'environ 25 % et une diminution de l'AUC de 34 % pour le FBAL par rapport aux patients caucasiens. La pertinence clinique de ces différences est inconnue. Aucune différence significative dans l'exposition aux autres métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU) n'est intervenue.

## Données de sécurité préclinique

Dans les essais de toxicité par administration répétée, l'administration quotidienne de la capécitabine par voie orale à des singes cynomolgus et à des souris a eu des effets toxiques sur les systèmes digestif, lymphoïde et hématopoïétique ; ce qui est classique avec les fluoropyrimidines. Ces effets toxiques étaient réversibles. Une toxicité cutanée, caractérisée par des modifications dégénératives/ régressives, a été observée avec la capécitabine. La capécitabine n'a pas eu d'effet toxique au niveau hépatique et sur le système nerveux central. Une toxicité cardiovasculaire (ex. allongement de l'intervalle PR et QT) a été observée chez le singe cynomolgus, après administration intraveineuse (100 mg/kg). Cette toxicité n'a pas été observée après administration orale (1379 mg/m<sup>2</sup>/jour) de doses répétées.

Aucun potentiel carcinogène de la capécitabine n'a été mis en évidence lors de l'étude de cancérogenèse conduite sur deux ans chez la souris.

Au cours des études standard de fertilité, une altération de la fertilité a été observée chez des souris femelles recevant de la capécitabine. Cet effet était toutefois réversible après une période sans traitement. De plus, au cours d'une étude sur 13 semaines, des modifications atrophiques et dégénératives des organes de reproduction des souris mâles sont apparues. Ces effets étaient toutefois réversibles après une période sans traitement.

Dans les études d'embryotoxicité et de tératogénèse chez la souris, l'augmentation de la résorption fœtale et de la tératogénicité qui ont été observées étaient dose-dépendantes. Des avortements et une mortalité embryonnaire ont été observés chez des singes à des doses élevées, mais sans signe de tératogénicité.

*In vitro*, la capécitabine n'était pas mutagène pour les bactéries (test de Ames), ni pour les cellules de mammifères (test de mutation génique sur cellules de hamster chinois V79/HPRT). Toutefois, comme d'autres analogues nucléosidiques (par exemple le 5-FU), la capécitabine a été clastogène dans les lymphocytes humains (*in vitro*) et il a été observé une tendance positive pour les tests des micronoyaux effectués sur moelle osseuse de souris (*in vivo*).

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

**Noyau du comprimé** : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

**Pelliculage** : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 6000, oxyde de fer rouge (E172).

### Durée de conservation

2 ans.

---

## Nature et contenu de l'emballage extérieur

### **CAPECITABINE ACTAVIS 150 mg, comprimé pelliculé**

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 60 comprimés.

### **CAPECITABINE ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé**

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 120 comprimés.

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### **ACTAVIS GROUP PTC ehf.**

Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islande

## EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### **ACTAVIS FRANCE**

Centre d'Affaires La Boursidière  
92357 LE PLESSIS ROBONSIN CEDEX

## NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### **CAPECITABINE ACTAVIS 150 mg, comprimé pelliculé**

275 768-7 ou 34009 275 768 7 4 : Plaquette (PVC/PVDC/aluminium). Boîte de 60 comprimés.

Prix : 30,66 €

Remb. 100% Sec.Soc. Agréé aux collectivités.

### **CAPECITABINE ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé**

275 767-0 ou 34009 275 767 0 6 : Plaquette (PVC/PVDC/aluminium). Boîte de 120 comprimés.

Prix : 174,97 €

Remb. 100% Sec.Soc. Agréé aux collectivités

## DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

01/08/2013.

## DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2013.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Nationale de sécurité des Médicaments : <http://www.ansm.sante.fr>

---