

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrXELODA®

Comprimés de capécitabine

Comprimés à 150 mg et à 500 mg

Norme du fabricant

Antinéoplasique

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

Date d'autorisation initiale :
10 septembre 1998

Date de révision :
4 avril 2022

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : xel.4.apr.22

© 1998-2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
XELODA® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2019-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2019-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières	2019-07

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.5 Dose omise.....	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Femmes qui allaitent	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	20
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	21
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	28
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	32

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
9.4	Interactions médicament-médicament	33
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
10.1	Mode d'action	35
10.3	Pharmacocinétique	36
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	39
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		40
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	40
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	40
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	40
14.2	Résultats de l'étude	40
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	49
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		58

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

XELODA (capécitabine) est indiqué dans les cas suivants :

Cancer colorectal

Monothérapie

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

Traitement d'association

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

Dans le traitement de deuxième intention du cancer métastatique, des analyses de sous-groupes portant sur la survie sans progression et la survie globale en fonction de l'âge laissent entendre que l'association de XELODA et d'oxaliplatine serait moins efficace chez les patients de plus de 65 ans. Les études cliniques évoquent une hausse de l'incidence de manifestations indésirables. Voir les sections 14 ÉTUDES CLINIQUES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Cancer du sein

Monothérapie

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

Traitement d'association

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : selon les données présentées à Santé Canada et évaluées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de XELODA chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez les enfants (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et 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, Personnes âgées, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

XELODA est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracil, ou à l'un des ingrédients du médicament, y compris les ingrédients non médicinaux, ou composants du contenant. Une liste complète figure à la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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 directives en vigueur (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et Surveillance et épreuves de laboratoire).

En raison d'une interaction médicamenteuse potentiellement mortelle, XELODA ne doit pas être administré en concomitance avec la sorivudine¹ ni aucun de ses analogues chimiques, notamment la brivudine.

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

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

3 ENCADRÉ SUR LES 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 XELODA et corriger la déshydratation (voir Système endocrinien et métabolisme, Déshydratation, ci-dessous).
- Comme pour d'autres fluoropyrimidines, des cas de mort subite imputables à une cardiotoxicité ont été observés avec la prise de XELODA (voir Appareil cardiovasculaire, ci-dessous).
- XELODA peut provoquer des réactions cutanées graves, notamment le syndrome main-pied, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. En présence d'une manifestation de grade 2 (ou plus), interrompre immédiatement l'administration de XELODA (voir Système immunitaire et Appareil cutané, ci-dessous).
- De graves effets toxiques (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 fluoro-uracile. Des décès ont été signalés. Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives en vigueur (voir Système endocrinien et métabolisme, Déficit en DPD, ci-dessous).
- Une altération des paramètres de coagulation ou des saignements ont été signalés chez des patients prenant XELODA en association avec des anticoagulants coumariniques, dont la warfarine. Surveiller régulièrement les patients qui prennent des anticoagulants coumariniques en association avec XELODA, afin de détecter les altérations des paramètres de coagulation (temps de Quick ou rapport international normalisé [RIN]) et d'ajuster la dose d'anticoagulant en conséquence (voir Système sanguin et lymphatique, ci-dessous).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- XELODA est conçu pour une administration prolongée, à moins que la situation clinique ne s'y prête pas.
- Les comprimés XELODA doivent être avalés en entier avec de l'eau, dans les 30 minutes suivant un repas.
- Les comprimés XELODA ne doivent être ni écrasés ni fractionnés (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).
- Si les patients ne peuvent pas avaler les comprimés XELODA en entier et que ces derniers doivent être écrasés ou fractionnés, cela doit être fait par un professionnel formé à la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques (voir 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

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

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

- **Cancer du sein localement avancé ou métastatique, association avec le docétaxel** : en association le docétaxel, la posologie de XELODA recommandée est de 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours et administrés avec 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 14 ÉTUDES CLINIQUES, Cancer du sein). Une prémédication conforme à la monographie du docétaxel doit être commencée avant l'administration du docétaxel chez les patientes recevant cet agent en association avec XELODA.

Calcul de la dose

La dose de XELODA est calculée en fonction de la surface corporelle. Les tableaux 1 et 2 donnent des exemples de calcul de la dose standard ou réduite de XELODA pour une dose initiale de 1 250 ou 1 000 mg/m².

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

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

Tableau 2 Calcul de la dose standard ou réduite de XELODA en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1 000 mg/m²

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

	Dose de 1 000 mg/m ² (2 fois par jour)				
	Dose standard 1 000 mg/m ²	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %) 750 mg/m ²	Dose réduite (50 %) 500 mg/m ²
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 de XELODA par un traitement symptomatique, une pause dans la médication ou un ajustement posologique. Une fois que la dose de XELODA a été réduite, il ne faut pas l'augmenter par la suite.

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

Les ajustements posologiques recommandés durant l'administration de XELODA sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Ajustement posologique recommandé durant l'administration de XELODA

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

* D'après les critères de toxicité courants du Groupe des essais cliniques de l'INCC (version 1) ou les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du programme d'évaluation des traitements anticancéreux du NCI (National Cancer Institute) des États-Unis (version 3.0). Pour le syndrome main-pied et l'hyperbilirubinémie, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Des ajustements posologiques ne sont pas recommandés en cas de manifestations de grade 1. Devant une manifestation de grade 2 ou 3, le traitement par XELODA doit être interrompu.

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

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

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

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

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

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

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

Ajustement de la posologie initiale dans les cas particuliers

Insuffisance hépatique : il est inutile d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée due à des métastases hépatiques. Cependant, il y a lieu de surveiller attentivement ces patients. 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 1250 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, 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 XELODA dans les cas d'insuffisance rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Surveiller attentivement le patient et arrêter

rapidement le traitement si une manifestation de grade 2, 3 ou 4 survient, puis ajuster la posologie conformément aux tableaux ci-dessus. Si la clairance de la créatinine calculée baisse sous le seuil des 30 ml/min au cours du traitement, arrêter l'administration de XELODA. L'ajustement recommandé pour l'insuffisance rénale modérée s'applique aussi bien à la monothérapie qu'au traitement d'association. Pour le calcul de la dose, voir le tableau 1.

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

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

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

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose de XELODA, il doit omettre cette dose, prendre la prochaine dose à l'heure habituelle et consulter son médecin. Il ne doit pas doubler la dose.

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 150 mg et à 500 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de titane, oxydes de fer (jaune et rouge), stéarate de magnésium, talc

Composition

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

Conditionnement

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

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

En cas de toxicité du traitement, l'administration de XELODA doit être interrompue jusqu'à la disparition ou à la régression des effets toxiques suivants, lorsqu'ils sont de 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 les personnes qui les soignent des effets indésirables connus de XELODA, surtout la diarrhée, les nausées, les vomissements, la stomatite et le

syndrome main-pied. La fréquence de l'administration de XELODA par voie orale permet d'ajuster la dose spécifique du patient au cours du traitement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La plupart des réactions indésirables sont réversibles et ne nécessitent pas l'abandon du traitement, mais des doses peuvent être omises ou réduites (voir 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 XELODA (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS).

Si XELODA est prescrit en association avec le docétaxel, les patients et les personnes qui les soignent doivent être informés des effets indésirables connus de cette association (voir le tableau 3).

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

Nausées : on doit aviser les patients qui éprouvent des nausées de grade 2 (ingestion de nourriture réduite de façon marquée, mais possibilité de manger par moments) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre XELODA. L'administration d'agents antinauséux standard s'impose pour la maîtrise des symptômes (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Stomatite : on doit aviser les patients qui présentent une stomatite de grade 2 (ulcères, œdème ou érythème douloureux, mais possibilité de manger) ou plus d'arrêter immédiatement de prendre XELODA. Un traitement symptomatique doit être prescrit (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cancérogenèse et mutagenèse

Même si aucune donnée sur la capécitabine administrée à des souris lors d'une étude de 2 ans sur la cancérogenèse n'a révélé d'effet oncogène, la capécitabine (de même que d'autres analogues nucléosidiques tels que le 5-FU) était clastogène *in vitro* dans des lymphocytes humains. Par ailleurs, une tendance positive a été observée *in vivo* lors du test sur les micronoyaux de souris (voir 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur le pouvoir cancérogène, Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique).

On doit aviser les femmes fertiles d'éviter la grossesse pendant leur traitement par XELODA (voir 7.1 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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Système endocrinien et métabolisme

Déshydratation

La déshydratation doit être prévenue ou corrigée dès le départ. Les patients atteints d'anorexie, d'asthénie, de nausée, de vomissements ou de diarrhée peuvent se déshydrater rapidement. Si une déshydratation de grade 2 (ou plus) apparaît, il faut interrompre immédiatement le traitement par XELODA et corriger la déshydratation². Le traitement ne doit pas être repris tant que le patient n'est pas réhydraté et que les facteurs déclenchants n'ont pas été corrigés ou maîtrisés. La dose doit être ajustée au besoin en fonction de la manifestation indésirable déclenchante (voir 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 provoquent une absence complète ou quasi-complète d'activité de la DPD courent un risque maximal de réaction indésirable grave causée par le fluoro-uracile potentiellement mortelle ou mortelle et ne devraient pas recevoir XELODA. Aucune dose ne s'avère 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)

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

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 XELODA l'emportent sur les risques (en tenant compte de la pertinence d'un schéma chimiothérapeutique de rechange sans fluoropyrimidine), le traitement doit être administré avec une extrême prudence, avec, au départ, une réduction substantielle de la dose, puis une surveillance fréquente et des ajustements de la dose en fonction de la toxicité.

Il faut envisager d'effectuer des tests de dépistage du déficit en DPD avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives 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 un surdosage aigu. En cas de toxicité aiguë de grade 2 à 4, le traitement doit être arrêté immédiatement. Il faut envisager l'abandon permanent en fonction de l'évaluation clinique de la survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil digestif

Diarrhée

XELODA 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 épreuves de laboratoire). Une diarrhée de grade 2 (ou plus) commande l'arrêt immédiat de l'administration de XELODA, jusqu'à ce que la diarrhée disparaisse ou régresse au grade 1³. En fonction de la situation médicale, administrer le plus tôt possible un antidiarrhéique standard (p. ex. loperamide). La dose sera réduite au besoin (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des cas d'entérocolite nécrosante (typhlite) ont été signalés.

Système sanguin et lymphatique

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

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

³ L'Institut national du cancer du Canada (INCC) définit une diarrhée de grade 1 comme un accroissement de la fréquence des défécations inférieur à 4 par jour comparativement à l'état habituel 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 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 XELODA (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hématologie).

Des modifications des paramètres de la coagulation ou des hémorragies ont été signalées chez des patients qui prenaient XELODA en association avec des dérivés de la coumarine tels que la warfarine. Ces manifestations sont survenues après plusieurs jours et jusqu'à plusieurs mois après l'instauration du traitement par XELODA; dans quelques cas, elles sont apparues dans le mois suivant l'arrêt de la prise de XELODA. Les patients en question présentaient ou non des métastases hépatiques (voir Surveillance et épreuves de laboratoire et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

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

Hyperbilirubinémie

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

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

[†]Selon le NCIC, une hyperbilirubinémie de grade 2 est définie comme 1,5 fois la normale, une hyperbilirubinémie de grade 3, comme de 1,5 à 3 fois la normale et une hyperbilirubinémie de grade 4, comme plus de 3 fois la normale.

Système immunitaire

XELODA peut causer des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Mettre fin au traitement par XELODA s'il y a possibilité qu'une réaction cutanée grave résulte du traitement par XELODA.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

- Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives en vigueur (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Déficit en DPD).
- Les patients qui prennent des dérivés de la coumarine en association avec XELODA doivent être suivis régulièrement afin que soient détectées les modifications des paramètres de la coagulation (temps de Quick ou RIN) et que la dose d'anticoagulant soit ajustée en conséquence (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anticoagulants coumariniques).
- Il est conseillé de surveiller de près les patients âgés de 60 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 digestif ainsi que Système endocrinien et métabolisme).
- Surveiller de près l'administration de XELODA en présence d'insuffisance hépatique ou rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).
- Les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Lignes directrices pour l'ajustement posologique).
- Le test de grossesse est recommandé pour les femmes fertiles avant l'instauration du traitement par XELODA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).
- Les patients recevant de la phénytoïne en concomitance avec XELODA doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler toute augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système nerveux

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité** : compte tenu des preuves réunies à la suite d'études animales, XELODA peut altérer la fertilité chez les femmes et les hommes fertiles (voir 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Femmes :** on doit aviser les femmes fertiles d'éviter la grossesse pendant leur traitement par XELODA et leur fournir les conseils appropriés si elles n'utilisent pas de méthode contraceptive. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par XELODA et durant 6 mois après l'administration de la dernière dose. Si une patiente conçoit pendant qu'elle prend XELODA, il faut lui expliquer les risques possibles pour le fœtus. Le test de grossesse est recommandé pour les femmes fertiles avant l'instauration du traitement par XELODA (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).
- **Hommes :** compte tenu des résultats relatifs à la toxicité génétique, les patients dont les partenaires sont fertiles doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et pendant 3 mois à la suite de l'administration de la dernière dose de XELODA.

Appareil cutané

Syndrome main-pied

Ce syndrome (érythrodysesthésie palmoplantaire ou érythème des extrémités causé par la chimiothérapie) est un effet toxique cutané pouvant survenir chez les patients traités par XELODA, en monothérapie ou en association. Un syndrome main-pied persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient, ce qui peut nuire à son identification. Chez les patients atteints d'un cancer métastatique recevant XELODA en monothérapie, le délai médian avant la survenue était de 79 jours (écart de 11 à 360 jours), avec une gravité allant du grade 1 à 3*. En cas de syndrome main-pied de grade 2 ou 3, interrompre l'administration de XELODA jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou régressent au grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, la dose subséquente de XELODA doit être réduite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Quant à l'association XELODA-docétaxel, le syndrome main-pied était plus fréquent chez les patients sous association que chez ceux sous monothérapie par le docétaxel (63 % vs 8 %).

Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été effectuée chez les femmes enceintes utilisant XELODA. Si le médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente conçoit lors de l'administration du médicament, la patiente doit être évaluée par rapport au risque potentiel encouru par le fœtus (voir Cancérogenèse et mutagenèse plus haut). Il a été constaté que XELODA est tératogène et embryocide chez les souris et chez les singes (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

* Le syndrome main-pied de grade 1 est défini par un engourdissement, une dysesthésie/paresthésie, des picotements ou un érythème des mains et/ou des pieds et/ou une gêne qui n'entrave pas les activités normales. Le syndrome main-pied de grade 2 est défini comme un érythème douloureux ou 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 d'érythème 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 entraîne une gêne grave qui empêche le patient de travailler ou de participer aux activités de la vie quotidienne.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

XELODA en association avec l'oxaliplatine : dans le cadre du traitement de 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 portent à penser que le schéma XELOX serait moins efficace que le schéma 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 ces personnes.

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les RIM dont le lien avec l'administration de XELODA a été jugé possible, probable ou lointain

par l'investigateur ont été recensées lors d'études cliniques sur XELODA en monothérapie (traitement adjuvant du cancer du côlon, du cancer colorectal métastatique et du 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 observés au cours des études cliniques

Cancer colorectal, monothérapie

Traitement adjuvant du cancer du côlon

Les données d'innocuité de la monothérapie par XELODA sont tirées d'un essai de phase III sur le traitement adjuvant dans le cancer du côlon (995 patients traités par XELODA et 974 traités par le 5-FU/LV i.v.). Dans cet essai, les manifestations indésirables attribuables au traitement le plus souvent signalées ($\geq 10\%$) avec XELODA 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 le plus souvent signalés ($\geq 5\%$) dans cet essai sont présentés au tableau suivant (tableau 5).

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

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

Manifestation indésirable	XELODA 1 250 mg/m ² 2 fois par jour (n = 995)		5-FU/LV i.v.* (n = 974)	
	Total %	Grade 3/4 %	Total %	Grade 3/4 %
Troubles oculaires Conjonctivite	5	< 1	5	< 1
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique Neutropénie	2	< 1	8	5

* Protocole Mayo

** D'après l'expérience accumulée après la commercialisation du médicament, un syndrome main-pied persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Troubles gastro-intestinaux : obstruction intestinale (2 %)

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

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

Le tableau suivant (tableau 6) résume les données d'une étude portant sur des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV qui ont reçu 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine. La durée moyenne du traitement était de 121 jours. Au total, 71 patientes (13 %) ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables ou de maladie intercurrente.

Tableau 6 XELODA en monothérapie : incidence en pourcentage des réactions indésirables survenues chez au moins 5 % des patients de l'essai de phase II sur le cancer du sein de stade IV

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

* D'après l'expérience accumulée après la commercialisation du médicament, un syndrome main-pied persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Le tableau 7 résume les données de l'étude sur l'association XELODA-docétaxel dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Les patientes traitées par l'association ont reçu XELODA par voie orale à raison de 1 250 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période de repos de 1 semaine (traitement intermittent) pendant au moins 6 semaines, et le docétaxel sous forme de perfusion intraveineuse de 1 heure, à raison de 75 mg/m² le premier jour

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

Tableau 7 Incidence en pourcentage des réactions indésirables survenues chez au moins 5 % des patients de l'étude sur l'association XELODA-docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique

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

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

- Non applicable ou non observé

* Excluant le vertige

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

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

Organisme entier : frisson solennel (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 : sepsie neutropénique (2,39), infection des voies respiratoires inférieures sans autre précision (0,39), pharyngite (0,39), otite moyenne (0,39), sepsie (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 du sein métastatique – XELODA en monothérapie

On a énuméré ci-dessous, selon le système anatomique, les manifestations indésirables cliniques considérées comme reliées à l'administration de XELODA, qui étaient au moins vaguement pertinentes du point de vue clinique et qui sont survenues chez moins de 5 % des 875 patients (études de phase III sur le cancer colorectal : 596 patients; étude de phase II sur le cancer colorectal : 34 patients; études de phase II sur la monothérapie du cancer du sein : 245 patientes). L'incidence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est mentionnée entre parenthèses.

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

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

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

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

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

Troubles oculaires : anomalies de la vision, cataractes

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

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

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

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

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

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

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

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

Système reproducteur : saignement intermenstruel, balanoposthite, douleur vaginale, atteinte du mamelon, syndrome prémenstruel

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

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

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

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

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

Troubles endocriniens : troubles cushingoïdes, hypothyroïdie, hirsutisme

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

Le tableau 8 montre les anomalies des épreuves de laboratoire observées chez 949 patients, quel que soit le lien avec la prise de XELODA, dans le traitement du cancer du sein et du cancer colorectal métastatiques.

Tableau 8 Anomalies des épreuves de laboratoire^a : XELODA en monothérapie du cancer colorectal ou du sein métastatique

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

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

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

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

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

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 XELODA, dans le traitement adjuvant du cancer du côlon.

Tableau 9 Anomalies des épreuves de laboratoire^a : XELODA en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du côlon

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

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

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

Cancer colorectal métastatique

Le tableau ci-dessous (tableau 10) présente les réactions indésirables les plus fréquentes (au moins 5 %) et leur intensité, signalées comme ayant une relation (improbable, possible ou

probable) avec l'administration de XELODA (capécitabine) ou du 5-FU et de la leucovorine (LV). Les taux ont été arrondis au chiffre entier le plus proche. Les données portent sur l'ensemble des essais de phase III sur le cancer colorectal métastatique regroupant 605 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine, et 604 patients qui ont reçu du 5-FU et de la leucovorine selon le protocole Mayo (20 mg/m² de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m² de 5-FU en bolus i.v. du jour 1 au jour 5, tous les 28 jours). Le profil des manifestations indésirables du protocole Mayo (5-FU/LV) correspondait aux données publiées dans la presse médicale. Selon les données portant sur l'ensemble des cas de cancer colorectal, la durée médiane du traitement a été de 139 jours pour la capécitabine et de 140 jours pour le protocole Mayo (5-FU/LV). Au total, 78 patients (13 %) sous capécitabine et 63 patients (11 %) sous 5-FU/LV ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables ou de maladie intercurrente.

Tableau 10 Ensemble des essais cliniques de phase III comparant XELODA en monothérapie avec le 5-FU/LV dans le traitement du cancer colorectal métastatique : pourcentage des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients

Manifestation indésirable	XELODA (n = 596)			5-FU/LV (n = 593)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système/Manifestation indésirable	1 à 4	3	4	1 à 4	3	4
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée (totalité)	49	12	2	59	10	2
Nausées	38	3	-	47	2	-
Vomissements	23	3	-	27	3	-
Stomatite (totalité)	25	2	-	62	14	1
Douleur abdominale	17	4	-	16	2	-
Trouble de la motilité gastro-intestinale	10	-	-	11	1	-
Constipation	7	-	-	8	-	-
Gêne buccale	9	-	-	9	-	-
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Syndrome main-pied**	53	17	-	6	1	-
Dermatite	24	1	-	23	1	-
Changement de couleur de la peau	7	-	-	5	-	-
Alopécie	6	-	-	21	-	-
Organisme entier						
Fatigue/Faiblesse	32	3	-	38	3	-
Pyrexie	9	-	-	12	1	-
Troubles du système nerveux						
Paresthésie	9	-	-	5	-	-
Troubles sensoriels	6	-	-	11	-	-
Étourdissements*	5	-	-	5	-	-
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Perte d'appétit	20	1	-	25	2	-
Déshydratation	4	2	-	6	2	-
Troubles oculaires						
Irritation oculaire	11	-	-	8	-	-
Troubles respiratoires						
Dyspnée	6	-	-	4	-	-

Manifestation indésirable	XELODA (n = 596)			5-FU/LV (n = 593)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système/Manifestation indésirable	1 à 4	3	4	1 à 4	3	4
Troubles cardiaques						
Œdème	5	-	-	3	-	-
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique						
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
Troubles hépatobiliaires						
Hyperbilirubinémie	49	18	5	25	3	3

- Non applicable ou non observé

* Excluant le vertige

** D'après l'expérience accumulée après la commercialisation du médicament, un syndrome main-pied persistant ou grave (de grade 2 ou plus) peut finalement mener à la perte des empreintes digitales chez le patient (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

Cancer colorectal métastatique, traitement d'association

XELODA en association avec l'oxaliplatine

Le tableau ci-dessous (tableau 11) présente les RIM le plus fréquemment signalées (≥ 5 %) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ont reçu en deuxième intention (étude NO16967) un traitement par une association de XELODA et d'oxaliplatine (schéma XELOX). L'intensité des manifestations indésirables a été cotée suivant la version 3.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

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

Appareil ou système	Schéma XELOX ^a (N = 311)		Schéma FOLFOX-4 ^b (N = 308)	
	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
Réaction indésirable	%	%	%	%
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	60	4	56	3
Diarrhée	57	20	49	5
Vomissements	43	3	34	3
Stomatite	14	< 1	30	1
Douleur abdominale	30	5	24	5
Constipation	16	2	26	3
Dyspepsie	11	< 1	7	-
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	6	< 1	6	< 1
Troubles du système nerveux				
Paresthésie	33	4	32	3
Neuropathie périphérique	13	< 1	10	-
Neuropathie périphérique sensorielle	13	< 1	16	2
Dysgueusie	7	< 1	11	-
Neuropathie	12	< 1	9	< 1
Dysesthésie	10	< 1	11	2
Étourdissements	10	< 1	9	-
Céphalées	10	< 1	11	< 1
Léthargie	6	2	6	< 1
Hypoesthésie	7	< 1	6	< 1
Organisme entier et point d'administration				
Fatigue	41	7	42	9
Asthénie	19	3	18	5
Œdème périphérique	5	< 1	9	< 1
Pyrexie	21	-	23	< 1
Intolérance thermique	5	-	6	-
Frissons	3	-	6	-
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Neutropénie	18	5	48	35
Thrombopénie	13	3	17	2
Anémie	6	1	8	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Anorexie	32	4	27	2
Hypokaliémie	8	4	5	3
Déshydratation	6	3	5	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Syndrome main-pied	23	4	6	< 1
Éruption cutanée	10	-	7	< 1
Alopécie	1	-	6	-

Appareil ou système	Schéma XELOX ^a (N = 311)		Schéma FOLFOX-4 ^b (N = 308)	
	Total	Grade 3/4	Total	Grade 3/4
Réaction indésirable	%	%	%	%
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	7	< 1	15	-
Dysesthésie pharyngée	11	2	4	< 1
Épistaxis	3	-	7	< 1
Dyspnée	9	1	10	2
Douleur pharyngolaryngée	3	-	5	-
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Douleur aux extrémités	6	< 1	5	< 1
Douleur à la mâchoire	5	< 1	4	-
Dorsalgie	10	2	14	3
Myalgie	4	-	7	< 1
Épreuves de laboratoire				
Perte de poids	6	< 1	6	< 1
Troubles psychiatriques				
Insomnie	7	< 1	12	-
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	4	-	6	< 1
Troubles vasculaires				
Bouffées vasomotrices	3	-	6	-
Troubles immunitaires				
Hypersensibilité	2	< 1	6	4

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les manifestations indésirables additionnelles suivantes ont été signalées après la commercialisation de XELODA. Comme les déclarations de manifestations indésirables sont volontaires et issues d'une population de taille indéfinie, il n'existe aucun moyen fiable d'évaluer la fréquence ou d'établir un lien causal avec la prise de XELODA.

Tableau 12 Réactions indésirables rapportées après la commercialisation

Appareil ou système	RIM
Troubles gastro-intestinaux	Des troubles gastro-intestinaux graves ont été signalés chez des patients prenant XELODA, entre autres : entérocolite nécrosante, iléus paralytique, perforation gastro-intestinale et obstruction intestinale.
Troubles cardiovasculaires	Des manifestations thromboemboliques telles que thrombose veineuse profonde, thrombophlébite et embolie pulmonaire ont été signalées.
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique.
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation, y compris une issue mortelle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Troubles immunitaire	Œdème de Quincke, lupus érythémateux cutané, réactions cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Troubles oculaires	Sténose du canal lacrymal sans autre précision, troubles cornéens, y compris kératite.
Troubles du système nerveux	Leucoencéphalopathie toxique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition à des comprimés XELODA écrasés ou fractionnés

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

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

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

fosphénytoïne et XELODA en vue de déceler une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et des symptômes cliniques associés.

Anticoagulants coumariniques : des modifications des paramètres de la coagulation et des hémorragies ont été signalées chez des patients qui prenaient XELODA en association avec des dérivés de la coumarine tels que la warfarine et la phenprocoumone. Ces manifestations sont survenues plusieurs jours, voire plusieurs mois, après le début du traitement par XELODA et, dans quelques cas, dans le mois suivant l'arrêt de ce traitement. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration d'une seule dose de warfarine a été associée à une augmentation importante de +57 % de la SSC moyenne de la S-warfarine. On croit que cette interaction serait attribuable à l'inhibition de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine. Lors d'une étude d'interaction clinique, après l'administration d'une seule dose de 20 mg de warfarine, le traitement par XELODA a fait augmenter de 57 % la SSC de la S-warfarine et de 91 % le RIN. Les patients qui prennent des dérivés de la coumarine en association avec XELODA doivent être suivis régulièrement afin que soient détectées les modifications des paramètres de la coagulation (temps de Quick ou 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 XELODA est administré de façon concomitante avec des 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 XELODA et un traitement anticoagulant à base de dérivé de coumarine par voie orale.

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

données actuelles sur l'innocuité et l'efficacité se basent sur l'administration avec des aliments, on recommande de prendre XELODA avec des aliments.

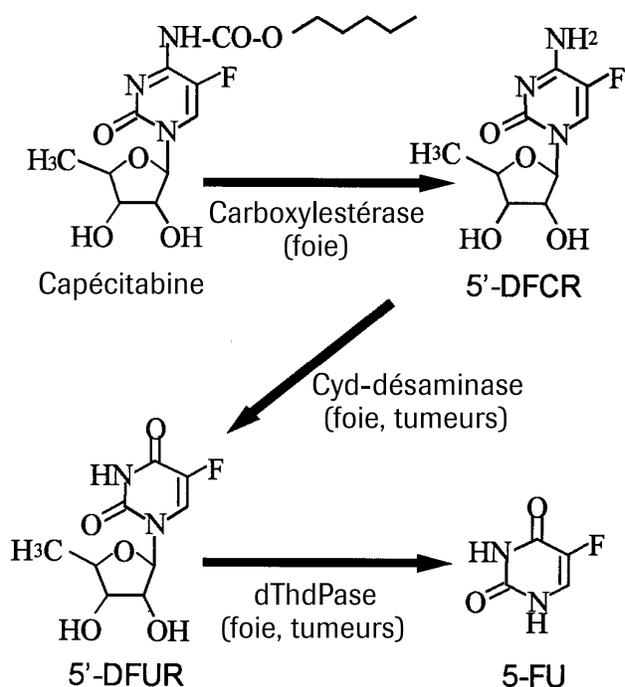
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 fraction cytotoxique, le 5-fluoro-uracile (5-FU), par la thymidine-phosphorylase tumorale.

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

Bioactivation : la capécitabine est absorbée sous forme inchangée par le tube digestif. Elle est principalement métabolisée par la carboxylestérase hépatique de 60 kDa en 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR), qui est alors convertie en 5'-DFUR par la cytidine-désaminase, située principalement dans le foie et le tissu tumoral. La biotransformation de la 5'-DFUR en un agent exerçant une action pharmacologique, le 5-FU, se produit principalement dans la tumeur. L'enzyme intervenant dans cette biotransformation est la thymidine-phosphorylase (dThdPase). Elle se trouve à des concentrations particulièrement élevées dans les tissus tumoraux, par comparaison aux tissus normaux (voir la figure suivante pour la voie métabolique de la capécitabine). Les tissus hépatiques sains comportent aussi des concentrations relativement élevées de dThdPase. Dans des modèles de xénogreffe de cancer humain, la capécitabine et le docétaxel ont exercé un effet synergique, qui pourrait être associé à 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/m² deux fois par jour) à 8 cancéreux. Les pics plasmatiques de concentration de médicament intact, de 5'-DFCR, de 5'-DFUR et de 5-FU sont atteints rapidement. Puis, les concentrations diminuent; toutes ces substances ont une courte demi-vie.

Tableau 13 Statistiques descriptives de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques au 14^e jour après l'administration de capécitabine (1 255 mg/m²) chez 8 patients cancéreux

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

t _{1/2} (h)	0,85 (88 %)	1,11 (80 %)	0,66 (17 %)	0,76 (25 %)	1,14 (26 %)	3,23 (40 %)
-------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

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

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

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

Absorption, distribution, métabolisme et élimination : les taux sanguins maximums de capécitabine sont atteints en 1,5 heure (t_{max}), alors que les taux sanguins maximums de 5-FU sont atteints peu après, en 2 heures. L'administration avec des aliments réduit le taux d'absorption de la capécitabine, mais ne produit qu'une légère baisse de la SSC de la 5'-DFUR et du 5-FU (voir 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, produit du métabolisme de la capécitabine, pour former le 5-fluoro-5,6 dihydrofluoro-uracile (FUH₂), un produit beaucoup moins toxique. Puis, la dihydropyrimidinase clive le noyau pyrimidine pour produire de l'acide 5-fluoro-uréido-propionique (FUPA). En dernier lieu, la β-uréido-propionase clive le FUPA pour produire de l'α-fluoro-β-alanine (FBAL), qui est éliminée dans l'urine. Plus de 70 % de la capécitabine administrée se retrouvent dans l'urine sous une forme apparentée, dont environ 50 % consistent en de la FBAL.

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

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

des moyennes géométriques de 14).

Populations particulières et états pathologiques

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

- **Personnes âgées :** d'après une analyse pharmacocinétique sur une population de patients ayant une grande différence d'âge (27 à 86 ans), 46 % d'entre eux (234 patients) ayant 65 ans ou plus, l'âge n'a aucune influence sur la pharmacocinétique de la 5'-DFUR et du 5-FU. La SSC de la FBAL a augmenté avec l'âge (une hausse de 20 % de l'âge correspondait à une hausse de 15 % de la SSC de la FBAL). Cette hausse s'explique probablement par des changements de la fonction rénale (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale). Toutefois, les caractéristiques pharmacodynamiques des personnes âgées pourraient rendre ces dernières 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 les SSC_{0-∞} ont respectivement augmenté de 48 %, de 20 % et de 15 %. Par contre, la C_{max} de la 5'-DFUR a diminué de 29 % et la SSC_{0-∞}, de 35 %. La bioactivation de la capécitabine n'est 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 cancéreux ayant une insuffisance rénale légère à grave, il ne semble pas que la clairance de la créatinine ait un effet sur la pharmacocinétique du médicament intact et du 5-FU. On a observé que la clairance de la créatinine influait sur l'exposition systémique à la 5'-DFUR (augmentation de 35 % de la SSC pour une diminution de 50 % de la clairance

de la créatinine) et à la FBAL (augmentation de 114 % de la SSC pour une diminution de 50 % de la clairance de la créatinine). La FBAL est un métabolite dépourvu d'activité antiproliférative, et la 5'-DFUR est le précurseur direct du 5-FU.

Comme on l'a observé avec le 5-FU, l'incidence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) (voir 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. CONSERVATION ET STABILITÉ

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

12. PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Élimination des médicaments non utilisés ou expirés

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

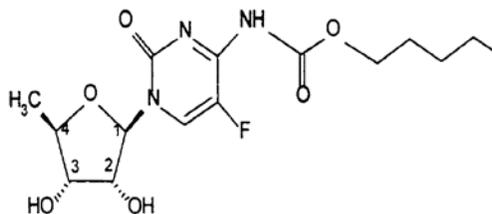
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : capécitabine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₅H₂₂FN₃O₆; 359,35

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Aspect physique : poudre cristalline blanche ou blanc cassé

Solubilité : dans l'eau, 2,6 g/100 ml

pKa : 8,8 (dans l'eau, titrée avec une solution de KOH à 0,1 N avec barbotage d'azote)

Coefficient de partage : octanol/tampon : log P = 4,4–0,98 (intervalle de pH 5,0–9,5)

Point de fusion : 120 °C, avec décomposition

14. ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

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

14.2 Résultats de l'étude

Cancer colorectal

Traitement adjuvant du cancer du côlon

Les données appuyant l'emploi de XELODA en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un 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, avec randomisation et contrôlé (étude XACT : M660001). Dans le cadre de cet essai, 1 987 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir XELODA en monothérapie (1 250 mg/m²/jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine, en cycles de 3 semaines, pendant 24 semaines) (N = 1 004) ou le 5-FU et la leucovorine (protocole Mayo : 20 mg/m² de leucovorine i.v. suivis de 425 mg/m² de 5-FU en bolus i.v. aux jours 1 à 5, tous les 28 jours, pendant 24 semaines) (N = 983). Quoique le groupe témoin de cet essai ait reçu le 5-FU en bolus, la supériorité de l'administration du 5-FU en perfusion par rapport au bolus a été démontrée.

La survie sans maladie constituait le principal critère d'évaluation de l'efficacité. L'approbation conditionnelle était basée sur une analyse primaire après un suivi médian de 3,8 ans ayant montré que XELODA était au moins équivalent au 5-FU/LV i.v. sur le plan de la survie sans maladie ($p = 0,0001$, marge de non-infériorité : 1,2), avec une tendance à la supériorité en matière de survie sans maladie. L'approbation complète était basée sur une mise à jour de l'analyse après un suivi d'une durée médiane de 6,9 ans ayant confirmé que XELODA est au moins équivalent au 5-FU/LV sur le plan de la 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, XELODA était associé à une incidence moindre de stomatite, de neutropénie et de neutropénie fébrile, mais à une incidence considérablement supérieure de syndrome main-pied et d'hyperbilirubinémie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un 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)

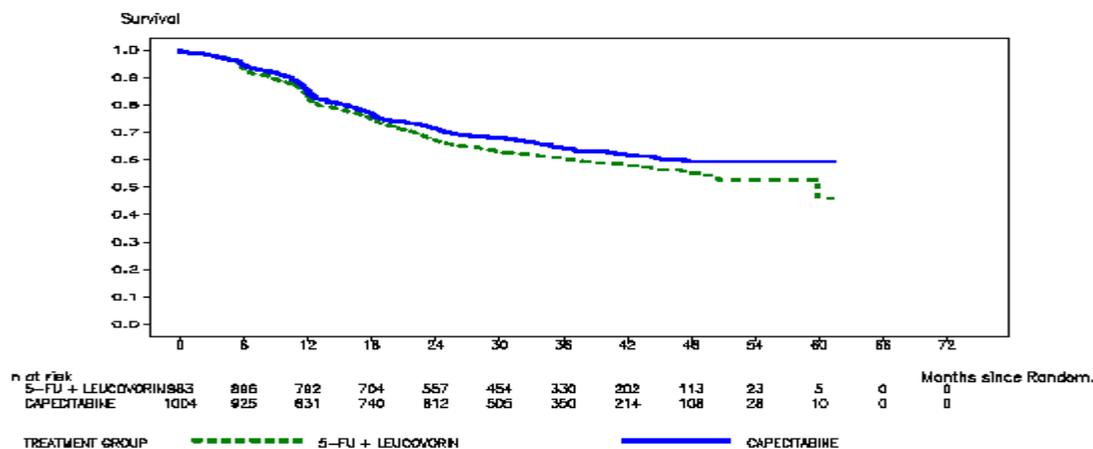


Tableau 14 Efficacité de XELODA vs le 5-FU/LV dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)

Plan de l'étude	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits – Données démographiques	Résultats de l'analyse primaire – Suivi médian de 3,8 ans	Résultats de l'analyse mise à jour – Suivi médian de 6,9 ans
ÉTUDE PIVOT DE PHASE III (étude X-ACT) Avec randomisation, contrôlée et multicentrique Patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)	2 500 mg/m ² /jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines pour un total de 8 cycles [24 semaines])	N = 1 004 Âge (ans) – médiane : 62; Extrêmes : 25–80 H/F : 542 (54 %)/461(46 %) Score ECOG : 0–849 (85 %) 1–152 (15 %) Atteinte ganglionnaire ^a : N1–695 (69 %) N2–305 (30 %) Autre–4 (0,4 %)	Tous les patients répartis aléatoirement : Survie sans maladie RRI ^b = 0,87 (IC à 95 % : 0,75–1,00); p ^c = 0,053 Taux de survie sans maladie à 3 ans capécitabine – 64 % 5-FU/LV – 61 %	Tous les patients répartis aléatoirement : Survie sans maladie RRI ^b = 0,88 (IC à 95 % : 0,77–1,01); p ^c = 0,068 Taux de survie sans maladie à 5 ans capécitabine – 60,8 % 5-FU/LV – 56,7 %
	5-FU/leucovorine (LV) protocole Mayo – 20 mg/m ² de leucovorine i.v. suivis de 425 mg/m ² de 5-FU en bolus i.v. aux jours 1 à 5, tous les 28 jours (cycles de 4 semaines pour un total de 6 cycles [24 semaines])	N = 983 Âge (ans) – médiane : 63; Extrêmes : 22-82 H/F : 532 (54 %)/451 (46 %) Score ECOG : 0–830 (85 %) 1–147 (15 %) Atteinte ganglionnaire ^a : N1–694 (71 %) N2–288 (29 %) Autre–1 (0,1 %)	Survie globale RRI ^b = 0,84 (IC à 95 % : 0,69–1,01); p ^c = 0,071 Taux de survie globale à 3 ans capécitabine – 81 % 5-FU/LV – 78 % Patients traités selon le protocole : Survie sans maladie RRI ^b = 0,89 (IC à 95 % : 0,76–1,04); p ^c = 0,157 Taux de survie sans maladie à 3 ans capécitabine – 65 % 5-FU/LV – 63 % Survie globale RRI ^b = 0,90 (IC à 95 % : 0,73–1,10); p ^c = 0,298 Taux de survie globale à 3 ans capécitabine – 83 % 5-FU/LV – 80 %	Survie globale RRI ^b = 0,86 (IC à 95 % : 0,69–1,01); p ^c = 0,060 Taux de survie globale à 5 ans capécitabine – 71,4 % 5-FU/LV – 68,4 % Patients traités selon le protocole : Survie sans maladie RRI ^b = 0,92 (IC à 95 % : 0,80–1,06); p ^c = 0,2743 Taux de survie sans maladie à 5 ans capécitabine – 60,9 % 5-FU/LV – 58,4 % Survie globale RRI ^b = 0,93 (IC à 95 % : 0,73–1,09); p ^c = 0,357 Taux de survie globale à 5 ans capécitabine – 72 % 5-FU/LV – 70,5 %

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

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

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

Cancer colorectal métastatique

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

Tableau 15 Études cliniques sur le cancer colorectal métastatique – monothérapie

Plan de l'étude Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits – données démographiques	Résultats
<p>ÉTUDES PIVOT DE PHASE III <u>Étude 1</u> - étude avec randomisations, contrôlée, multicentrique</p>	<p>- 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</p> <p>- 5-FU/leucovorine (LV), protocole Mayo*</p>	<p>N = 302 Âge (ans) Médiane : 64 Extrêmes : 23 et 86 H/F : 181 (60 %)/121 (40 %) Indice de Karnofsky Médiane : 90 Extrêmes : 70 et 100 Côlon : 222 (74 %) Rectum : 79 (26 %) Radiothérapie antérieure : 52 (17 %) Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 84 (28 %)</p> <p>N = 303 Âge (ans) Médiane : 63 Extrêmes : 24 et 87 H/F : 197 (65 %)/106 (35 %) Indice de Karnofsky Médiane : 90 Extrêmes : 70 et 100 Côlon : 232 (77 %) Rectum : 70 (23 %) Radiothérapie antérieure : 62 (21 %) Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 110 (36 %)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse global : capécitabine –21 % 5-FU/LV – 11 % (<i>p</i> = 0,0014) - délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 128 jours 5-FU/LV – 131 jours (<i>p</i> = 0,90) - survie médiane : capécitabine – 380 jours 5-FU/LV – 407 jours (<i>p</i> = 0,24)

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

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

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

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

Les données d'une étude clinique multicentrique de phase III, avec randomisation et contrôlée (NO16967) appuient l'administration de XELODA en association avec l'oxaliplatine pour le traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints d'un 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 le schéma XELOX, soit le schéma FOLFOX-4. Les schémas thérapeutiques XELOX et FOLFOX-4 figurent au tableau 16.

Tableau 16 Schémas thérapeutiques dans l'étude NO16967

	Traitement	Posologie de départ	Calendrier
FOLFOX-4	Oxaliplatine	85 mg/m ² i.v. pendant 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 2 semaines
	Leucovorine	200 mg/m ² i.v. pendant 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
	5-fluoro-uracile	400 mg/m ² en bolus i.v., 600 mg/m ² i.v. pendant 22 h	Bolus et perfusion i.v. de 5-fluoro-uracile, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
XELOX	Oxaliplatine Capécitabine	130 mg/m ² i.v. pendant 2 h 1 000 mg/m ² 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-fluoro-uracile : bolus i.v. immédiatement après la leucovorine

Le schéma XELOX est au moins équivalent au schéma 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 le schéma XELOX serait moins efficace que le schéma FOLFOX-4 chez les patients de 65 ans et plus (RRI de 1,32 [IC à 95 % : 0,98–1,78] et de 1,34 [IC à 95 % : 1,00–1,80], respectivement).

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

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

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

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

Cancer du sein

XELODA a été évalué seul ou en association avec le docétaxel dans le cadre d'essais cliniques sur le cancer du sein. Le tableau 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 XELODA.

XELODA en association avec le docétaxel : la dose de XELODA utilisée en association avec le docétaxel dans l'essai clinique de phase III reposait sur les résultats d'une étude de phase I au cours de laquelle diverses doses de docétaxel avaient été administrées toutes les 3 semaines en association avec un traitement intermittent par XELODA. Le schéma posologique de l'association a été choisi en fonction du profil de tolérabilité de l'administration de 75 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines en association avec 1 250 mg/m² de XELODA 2 fois par jour pendant 14 jours, toutes les 3 semaines. La dose approuvée de 100 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines était le traitement du groupe témoin de l'étude de phase III.

Comme le montre le tableau 18, l'association de XELODA et de docétaxel a entraîné une amélioration statistiquement significative du délai avant la progression de la maladie, de la survie globale et du taux de réponse objective comparativement à la monothérapie par XELODA.

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

Tableau 18 Études cliniques sur le cancer du sein

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

- Plan de l'étude - Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de femmes inscrites	Résultats
ÉTUDE PIVOT – TRAITEMENT D'ASSOCIATION			
<ul style="list-style-type: none"> - étude ouverte, avec randomisation, groupes parallèles - femmes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique, ayant résisté à un traitement contenant une anthracycline, ayant récidivé durant ou après un traitement contenant une anthracycline, ou ayant rechuté durant un traitement adjuvant contenant une anthracycline ou au cours des deux années après la fin du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 500 mg/m²/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos, en association avec 75 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines 	255	<u>Taux de réponse</u> Traitement d'association : 41,6 % Monothérapie par le docétaxel : 29,7 % (p = 0,0058)
	<ul style="list-style-type: none"> - 100 mg/m² de docétaxel toutes les 3 semaines 	256	<u>Délai avant progression de la maladie</u> Traitement d'association : 186 jours Monothérapie par le docétaxel : 128 jours (p = 0,0001) Risque relatif : 0,643 <u>Survie globale</u> Traitement d'association : 442 jours Monothérapie par le docétaxel : 352 jours (p = 0,0126) RRI : 0,775

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 que chez le singe. Par rapport au singe et à la souris, l'activité de la cytidine-désaminase dans les principaux organes du rat est 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 reproduction ont été menées chez la souris et le singe.

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

Pharmacocinétique clinique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Études sur le pouvoir cancérigène

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

Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique

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

Études sur la reproduction et la tératologie

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

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr**XELODA**[®]
comprimés de capécitabine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Pr**XELODA**[®] et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Pr**XELODA**[®] sont disponibles.

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 et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
- **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 XELODA. Avant de vous faire prendre XELODA, 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 XELODA. Ils peuvent aussi se produire plus tard au cours du traitement et même dans le mois suivant la fin de votre traitement par XELODA. 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 XELODA. Votre médecin pourrait mesurer la vitesse de coagulation de votre sang avant que vous commenciez à prendre XELODA de même que pendant votre traitement.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » pour de plus amples renseignements.

Pourquoi utilise-t-on XELODA?

XELODA 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, XELODA 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, 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, en association avec un autre médicament contre le cancer appelé docétaxel quand d'autres médicaments n'ont pas été efficaces.

Comment XELODA agit-il?

XELODA appartient à une famille de médicaments que l'on nomme fluoropyrimidines. L'action de ces médicaments interfère avec la croissance des cellules qui se multiplient rapidement, comme les cellules cancéreuses. Dans le corps, XELODA est converti en un médicament appelé fluoro-uracile, qui empêche la croissance des cellules cancéreuses et qui les tue.

Quels sont les ingrédients de XELODA?

Ingrédient médicinal : capécitabine.

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

XELODA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés contenant 150 mg ou 500 mg de capécitabine.

N'utilisez pas XELODA dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile;
- si vous êtes allergique à un des ingrédients non médicinaux de XELODA;
- si vous souffrez de graves problèmes rénaux;
- si on vous a dit que vous n'aviez pas l'enzyme appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD);
- si vous prenez ou avez pris dans les 4 dernières semaines de la brivudine, de la sorivudine ou des médicaments d'une classe similaire¹ pour le traitement de la varicelle ou du zona.

¹ La sorivudine et la brivudine ne sont pas approuvées au Canada.

On ignore si XELODA est sûr et efficace chez les patients de moins de 18 ans.

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

- vous êtes allergique à d'autres médicaments, aliments ou colorants;
- vous prenez de la phénytoïne (Dilantin[®]) ou de la fosphénytoïne (Cerebyx[®]); votre médecin devra peut-être mesurer plus souvent la concentration de phénytoïne dans votre sang;
- vous prenez du docétaxel;
- vous avez des problèmes au cœur;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir, ou vous allaitez ou planifiez d'allaiter;
- vous avez 60 ans ou plus.

Autres mises en garde

- XELODA peut affecter la fertilité chez les hommes et les femmes.
- **Femmes** : vous devez éviter de concevoir pendant votre traitement par XELODA, car XELODA peut causer des torts à un enfant à naître. Avant de commencer à prendre XELODA, 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 XELODA et durant 9 mois après avoir cessé de prendre ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces.
- **Hommes** : il est conseillé de ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement par XELODA. Si votre partenaire de sexe féminin est apte à procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par XELODA 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 XELODA 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 de XELODA. Portez une attention particulière à la possible apparition de diarrhée, de nausées et de vomissements.
- Si vous présentez un syndrome main-pied persistant ou grave pendant le traitement par XELODA, cela peut finir par mener à la perte de vos empreintes digitales. Cela pourrait nuire à votre identification au moyen d'un lecteur d'empreintes digitales.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : XELODA 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 une machine, attendez de vous sentir mieux.
- **Si vous avez des effets secondaires, votre médecin pourrait réduire votre dose de XELODA ou arrêter votre traitement par XELODA pendant quelque temps.** S'ils sont détectés rapidement, la plupart de ces effets indésirables s'atténuent généralement après l'arrêt du traitement par XELODA. 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 XELODA et quelle dose est appropriée pour vous.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec XELODA :

- médicaments utilisés pour traiter les crises épileptiques, comme la phénytoïne et la fosphénytoïne;
- médicaments pour éclaircir le sang, comme la warfarine et la phenprocoumone;
- médicaments pour traiter les aigreurs d'estomac et l'indigestion, 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 brivudine².

² La sorivudine et la brivudine ne sont pas approuvées au Canada.

Comment XELODA s'administre-t-il?

- Prenez XELODA en suivant fidèlement les instructions de votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés en entier, avec de l'eau.
- Prenez XELODA dans les 30 minutes suivant un repas.
- Les comprimés XELODA ne doivent pas être coupés ni broyés.
- Si vous êtes incapable d'avaler les comprimés XELODA, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Votre traitement par XELODA 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 de XELODA dépend de votre surface corporelle. Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose 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 XELODA.** Sinon, vous risquez un surdosage (trop de médicament) ou un sous-dosage (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 la dose prescrite; n'en prenez ni plus souvent, ni pendant plus longtemps que vous l'a indiqué votre médecin.

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

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

Surdose

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

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XELODA?

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

Voici quelques-uns des effets secondaires possibles :

- Constipation
- Irritation de la peau
- Fièvre
- Sensation de picotements ou engourdissement
- Perte d'appétit
- Irritation oculaire
- Indigestion
- Brûlements d'estomac
- Perte de cheveux
- Altération du goût
- Étourdissements
- Changements, déformation ou anomalies touchant les ongles
- Douleur aux membres
- Céphalées
- Difficulté à dormir
- Douleur musculaire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Diarrhée		✓	
Épuisement ou fatigue		✓	
Nausées		✓	
Vomissements		✓	
Réduction du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang : saignements, ecchymoses (ou « bleus »), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse		✓	
Stomatite (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		✓	
Syndrome main-pied : picotements, engourdissement, douleur, enflure, rougeur ou ampoules des paumes ou de la plante des pieds		✓	
FRÉQUENT			
Infection : toux, fièvre, douleur au moment d'uriner, mal de gorge		✓	
Augmentation du risque de saignement anormal		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Déshydratation : soif accrue, bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, émissions d'urine moins fréquentes, urines jaune foncé		✓	
Problèmes au cœur : douleur à la poitrine, battements du cœur anormaux, évanouissement, battements du cœur irréguliers, essoufflement, enflure des chevilles ou des jambes, faiblesse		✓	
RARE			
Problèmes au foie : 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)		✓	
Problèmes aux reins : 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		✓	
TRÈS RARE			
Leucoencéphalopathie (maladie du cerveau) : problèmes de coordination ou d'équilibre, perte de vision, changements de la personnalité ou de l'humeur, difficulté à parler, faiblesse		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Œdème de Quincke (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		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez 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 XELODA 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 XELODA à une dose qui vous convient mieux, ce qui devrait aider à réduire les effets indésirables et les empêcher de s'aggraver.

Diarrhée

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

colostomie.

- Toute diarrhée associée à des ulcères dans la bouche qui vous empêchent de boire suffisamment de liquides.

Vomissements

- Vomir plus d'une fois en 24 heures, en particulier 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 XELODA 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 de XELODA et du docétaxel.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

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

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

Comme XELODA 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.

Pour en savoir plus sur XELODA :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou peut être obtenu

en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

© 1998-2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

XELODA[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

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

Dernière révision : 4 avril 2022