

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés
Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de capécitabine.

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de capécitabine.

Excipients à effet notoire

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 7 mg de lactose anhydre.

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont des comprimés de couleur pêche clair, de forme oblongue, biconvexes, de 11,4 mm de long et 5,3 mm de large, avec inscription « 150 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont des comprimés de couleur pêche, biconvexes, de forme oblongue avec inscription « 500 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Capecitabine medac est indiqué :

- en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection (voir rubrique 5.1).
- dans le traitement du cancer colorectal métastatique (voir rubrique 5.1).
- en première ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine (voir rubrique 5.1).
- en association avec le docétaxel (voir rubrique 5.1) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.

- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Capecitabine medac doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. . Une surveillance attentive est recommandée pour tous les patients pendant le premier cycle de traitement.

Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour le calcul des doses standard et réduites de Capecitabine medac en fonction de la surface corporelle, pour des doses initiales de 1 250 mg/m² et 1 000 mg/m², se reporter respectivement aux tableaux 1 et 2.

Posologie

Posologie recommandée (voir rubrique 5.1) :

Monothérapie

Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer du sein

En monothérapie, la posologie initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du côlon en situation adjuvante, du cancer colorectal métastatique ou du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de 1 250 mg/m² deux fois par jour (matin et soir ; soit une dose quotidienne totale de 2 500 mg/m²) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée totale de 6 mois.

Thérapie combinatoire

Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique

En thérapie combinatoire, la dose initiale recommandée de capécitabine doit être réduite à 800-1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, ou à 625 mg/m² deux fois par jour en administration continue (voir rubrique 5.1). En cas d'association avec l'irinotécan, la dose initiale recommandée est de 800 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, associée à l'irinotécan à 200 mg/m² le Jour 1, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. L'ajout du bévacizumab à un traitement d'association n'a pas d'effet sur la dose initiale de capécitabine. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine/cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine (conformément au RCP du cisplatine). Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine/oxaliplatine, une prémédication par un antiémétique est recommandée conformément au RCP de l'oxaliplatine. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée de 6 mois.

Cancer du sein

En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique est de 1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m² de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines.

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

Calcul de la dose de Capecitabine medac

Tableau 1 Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1 250 mg/m²

	Dose 1 250 mg/m ² (2 fois par jour)				
	Dose pleine 100 % 1 250 mg/m ²	Nombre de comprimés à 150 mg et/ou à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)		Réduction de dose (75 %) 950 mg/m ²	Réduction de dose (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 et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1 000 mg/m²

	Dose 1 000 mg/m ² (2 fois par jour)				
	Dose pleine 100 % 1 000 mg/m ²	Nombre de comprimés à 150 mg et/ou de comprimés à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)		Réduction de dose (75 %) 750 mg/m ²	Réduction de dose (50 %) 500 mg/m ²
Surface corporelle (m ²)	Dose par administratio n (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

Ajustements posologiques en cours de traitement

Généralités

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

toxicité ne sont pas remplacées. Les modifications posologiques recommandées en cas de toxicité figurent dans le tableau suivant :

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

Toxicité Grades*	Modification de la dose au cours d'un cycle de traitement	Ajustement posologique pour le cycle suivant /dose (% de la posologie initiale)
• <i>Grade 1</i>	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
• <i>Grade 2</i>		
- 1 ^{ère} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	100 %
- 2 ^e apparition		75 %
- 3 ^e apparition		50 %
- 4 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
• <i>Grade 3</i>		
- 1 ^{ère} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
- 2 ^e apparition		50 %
- 3 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
• <i>Grade 4</i>		
- 1 ^{ère} apparition	Arrêter le traitement définitivement <i>ou</i> Si le médecin juge qu'il est souhaitable dans l'intérêt du patient de continuer, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
- 2 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet

* Conformément aux critères de toxicité du NCIC CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group) (version 1) ou aux critères du CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) pour les CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du programme d'évaluation des traitements anticancéreux de l'US National Cancer Institute (version 4.0). Pour le syndrome main-pied (SMP) et l'hyperbilirubinémie, voir la rubrique 4.4.

Hématologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ajustements de posologie pour des populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

La capécitabine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine avant traitement inférieure à 30 ml/min [Cockcroft et Gault]). Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine avant traitement comprise entre 30 et 50 ml/min) est augmentée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75 % pour une dose initiale de 1 250 mg/m². Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, aucune réduction de posologie n'est recommandée pour une dose initiale de 1 000 mg/m². Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine avant traitement comprise entre 51 et 80 ml/min), aucun ajustement posologique de la dose initiale n'est recommandé. Une surveillance attentive et une rapide interruption du traitement sont conseillées lorsqu'un patient développe un effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 pendant le traitement et après ajustement de la posologie comme indiqué dans le tableau 3 ci-dessus. Si la clairance de la créatinine calculée diminue pendant le traitement à une valeur inférieure à 30 ml/min, le traitement par Capecitabine medac doit être interrompu. Ces recommandations d'adaptation de posologie pour l'insuffisance rénale concernent à la fois la monothérapie et l'association (voir aussi le paragraphe « sujet âgé » ci-dessous).

Chez le sujet âgé

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

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

- *En association avec le docétaxel* : une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez des patients âgés de 60 ans ou plus (voir rubrique 5.1). Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, une réduction de la première dose de capécitabine à 75 % (950 mg/m² deux fois par jour) est recommandée. Si aucune toxicité n'est observée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, avec une posologie initiale réduite de capécitabine en association au docétaxel, la posologie de la capécitabine peut être prudemment augmentée jusqu'à 1 250 mg/m² deux fois par jour.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la capécitabine dans la population pédiatrique pour les indications de cancer du côlon, de cancer colorectal, de cancer gastrique et de cancer du sein.

Mode d'administration

Les comprimés de Capecitabine medac doivent être avalés entiers avec de l'eau dans les 30 minutes après la prise d'un repas.

Les comprimés de Capecitabine medac ne doivent pas être écrasés ni coupés.

4.3 Contre-indications

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou au fluorouracile,
- Déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4),
- Pendant la grossesse et l'allaitement,
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère,
- Chez les insuffisants hépatiques sévères,
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min),
- Traitement récent ou concomitant par la brivudine (voir rubriques 4.4 et 4.5 concernant les interactions médicamenteuses),
- Si une contre-indication existe pour l'un des médicaments associés, quel qu'il soit, alors ce médicament ne doit pas être utilisé.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicités dose-limitantes

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

Diarrhées

Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique par voie parentérale est nécessaire. Un traitement anti-diarrhéique standard (ex : lopéramide) peut être utilisé. Les diarrhées de grade 2 selon la NCIC CTC sont définies comme une augmentation des selles jusqu'à 4 à 6 /jour ou des selles nocturnes, les diarrhées de grade 3 comme une augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 /jour ou une diarrhée profuse et malabsorption. Les diarrhées de grade 4 correspondent à une augmentation des selles jusqu'à 10 ou plus /jour ou des diarrhées très sanglantes ou la nécessité d'un apport parentéral. Une diminution de la dose sera envisagée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Déshydratation

Les déshydratations doivent être prévenues ou corrigées le plus tôt possible. Les patients présentant une anorexie, une asthénie, des nausées, des vomissements ou des diarrhées peuvent rapidement se déshydrater. Les déshydratations peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée ou lorsque la capécitabine est associée à des médicaments connus comme étant néphrotoxiques. Une insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation peut être potentiellement fatale. Si une déshydratation de grade 2 (ou plus) survient, le traitement par la capécitabine doit être immédiatement interrompu et la déshydratation corrigée. Le traitement ne pourra être repris que lorsque le patient sera réhydraté et que toutes les causes aggravantes seront corrigées ou contrôlées. Les modifications de doses appliquées doivent correspondre aux événements indésirables à l'origine de la déshydratation (voir rubrique 4.2).

Syndrome main-pied

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

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

Le SMP de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes. Un SMP persistant ou sévère (de grade 2 ou plus) peut éventuellement entraîner la perte d'empreintes digitales ce qui pourrait avoir une incidence sur l'identification du patient. Si un SMP de grade 2 ou 3 survient, l'administration de la capécitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un SMP de grade 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque la capécitabine et le cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du SMP n'est pas recommandée, car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine. Le dexpanthénol a montré une certaine efficacité dans la prophylaxie du SMP chez les patients traités par capécitabine.

Cardiotoxicité

Des manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par les fluoropyrimidines, à type d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, choc cardiogénique, mort subite et anomalies électrocardiographiques (telles que de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients aux antécédents de coronaropathies. Des cas d'arythmie cardiaque (tels que fibrillation ventriculaire, torsade de pointe et bradycardie), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par la capécitabine. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine (voir rubrique 4.8).

Hypo- ou hypercalcémie

Une hypo- ou une hypercalcémie a été rapportée au cours du traitement par la capécitabine. La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypo- ou une hypercalcémie préexistante (voir rubrique 4.8).

Atteinte du système nerveux central ou périphérique

La prudence est de rigueur en cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique : métastases cérébrales ou neuropathie par exemple (voir rubrique 4.8).

Diabète sucré ou troubles électrolytiques

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

Anticoagulants coumariniques

Dans une étude d'interaction avec administration d'une dose unique de warfarine, il y a eu une augmentation significative de l'Aire Sous la Courbe (ASC) moyenne de S-warfarine (+57 %). Ces résultats suggèrent une interaction, probablement due à une inhibition de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine. Les paramètres de la coagulation (International Normalised Ratio [INR] ou TP) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants coumariniques par voie orale doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence (voir rubrique 4.5).

Brivudine

La brivudine ne doit pas être administrée concomitamment avec la capécitabine. Des cas d'issue fatale ont été rapportés à la suite de cette interaction médicamenteuse. Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par la capécitabine. Le traitement par la brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de capécitabine (voir rubriques 4.3 et 4.5). En cas d'administration accidentelle de brivudine à des patients traités par la capécitabine, des mesures efficaces doivent être prises pour réduire la toxicité de la capécitabine. Une hospitalisation immédiate est recommandée. Toutes les mesures doivent être prises pour prévenir les infections systémiques et la déshydratation.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine : 30-50 ml/min) est augmentée (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

L'activité de la DPD est dose-limitante dans le catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD sont par conséquent exposés à un risque accru d'effets indésirables liés aux fluoropyrimidines, notamment, par exemple : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.

Les effets indésirables liés à un déficit en DPD surviennent généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la posologie.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par Capecitabine medac (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Entre 3 et 9 % de la population caucasienne présenterait un déficit partiel en DPD. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves et engageant potentiellement le pronostic vital. Une dose initiale réduite devra être envisagée pour limiter ces effets indésirables. Le déficit en DPD doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive.

Recherche de déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à une analyse du phénotype et/ou du génotype avant d'instaurer un traitement par Capecitabine medac, malgré les incertitudes relatives aux méthodologies d'analyse avant le traitement. Les directives cliniques applicables devront être prises en compte.

Une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile avec un risque de diagnostic erroné de déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. La capécitabine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

La recherche de mutations rares dans le gène DPYD, préalablement au traitement, peut identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants du gène DPYD, c.1905+1G>A [aussi connu sous le nom DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent provoquer une absence complète ou une réduction de l'activité enzymatique. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru d'effets indésirables sévères ou engageant le pronostic vital.

Certaines mutations homozygotes ou hétérozygotes composites dans le locus génétique DPYD (par ex., des combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou de c.1679T>G) sont avérées provoquer une absence complète ou pratiquement complète d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients qui sont porteurs de certains variants de DPYD hétérozygotes (dont les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez des patients caucasiens est d'environ 1 %, soit 1,1 % pour le variant c.2846A>T, de 2,6 à 6,3 % pour le variant c.1236G>A/HapB3 et de 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G.

Les données sur la fréquence des quatre variants du gène DPYD dans d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. On considère actuellement que les quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont pratiquement absents dans les populations d'origine africaine, afro-américaine ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD.

Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit partiel en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considérée comme une indication d'un déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables provoqués par les fluoropyrimidines. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associé à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par les fluoropyrimidines. Les taux sanguins d'uracile doivent être interprétés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir « Dépistage du déficit en DPD » ci-dessus).

Complications oculaires

Les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter l'apparition de complications oculaires telles que kératites ou affections cornéennes, en particulier si ils ont des antécédents d'affections oculaires. Le traitement des affections oculaires doit être initié en fonction des signes cliniques.

Réactions cutanées sévères

La capécitabine peut provoquer des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. En cas de survenue d'une réaction cutanée sévère pendant le traitement, la capécitabine doit être arrêté définitivement.

Excipients

Ce médicament contenant du lactose anhydre comme excipient, il ne doit pas être administré aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les comprimés de Capecitabine medac ne doivent pas être écrasés ni coupés. En cas d'exposition du patient ou du soignant à des comprimés écrasés ou coupés, des effets indésirables du médicament peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

Brivudine

Une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par ex. capécitabine, 5-Fluorouracile, tegafur) a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydro-pyrimidine déshydrogénase par la brivudine. Cette interaction, qui peut entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique est potentiellement fatale. En conséquence, la brivudine ne doit pas être administrée en même temps que la capécitabine (voir rubriques 4.3 et 4.4). Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine, et le début du traitement par la capécitabine. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de capécitabine.

Substrats du Cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9)

Exepté avec la warfarine, aucune étude formelle d'interaction entre la capécitabine et d'autres substrats du CYP2C9 n'a été menée. Des précautions doivent être prises lorsque la capécitabine est administrée de manière concomitante avec des substrats 2C9 (par exemple, la phénytoïne). Voir également l'interaction avec les anticoagulants coumariniques ci-dessous, et la rubrique 4.4.

Anticoagulants coumariniques

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

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

Phénytoïne

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

Acide folinique/acide folique

Une étude de l'association capécitabine-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie de la capécitabine, dont la toxicité peut être augmentée par l'acide folinique : la dose maximale tolérée (DMT) de capécitabine seule, en traitement intermittent, est de 3 000 mg/m² par jour, alors qu'elle n'est que de 2 000 mg/m² par jour, lorsque la capécitabine est associée à l'acide folinique (30 mg x 2 /jour par voie orale). L'augmentation de la toxicité doit être prise en considération lors du passage d'un traitement avec 5-FU/LV à un traitement avec la

capécitabine. Cela doit également être pris en considération lors d'une supplémentation en acide folique en cas de carence en folate en raison de la similitude entre l'acide folinique et de l'acide folique.

Antiacides

L'effet d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium sur la pharmacocinétique de la capécitabine a été étudié. Les concentrations plasmatiques de la capécitabine et de l'un de ses métabolites, la 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR), ont légèrement augmenté ; aucun effet n'a été constaté sur les trois métabolites majeurs, la 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), le 5-FU et l' α -fluoro- β -alanine (FBAL).

Allopurinol

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

Interféron alpha

Associé à l'interféron alpha-2a (3 MUI/m² par jour), la DMT de la capécitabine était de 2 000 mg/m² par jour, alors qu'elle était de 3 000 mg/m² par jour lorsque la capécitabine était utilisée seule.

Radiothérapie

La DMT de la capécitabine administrée en monothérapie, avec un schéma intermittent, est de 3 000 mg/m² par jour, alors qu'en association à la radiothérapie pour le cancer rectal, la DMT de la capécitabine est de 2 000 mg/m² par jour administrée soit en schéma continu, soit quotidiennement du lundi au vendredi pendant une cure de radiothérapie de 6 semaines.

Oxaliplatine

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

Bévacizumab

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

Interaction avec l'alimentation

Dans tous les essais cliniques, les patients devaient prendre la capécitabine dans les 30 minutes suivant un repas. Les données actuelles de tolérance et d'efficacité étant fondées sur une telle administration, il est recommandé de prendre la capécitabine selon ce schéma. La prise de nourriture diminue le taux d'absorption de la capécitabine (voir rubrique 5.2).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par la capécitabine. En cas de grossesse survenue au cours d'un traitement par la capécitabine, les risques potentiels pour le fœtus doivent être expliqués. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de capécitabine.

D'après les données de toxicité génétique, les patients hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant la dernière dose de capécitabine.

Grossesse

Il n'existe pas d'étude chez la femme enceinte avec la capécitabine ; toutefois on peut supposer que la capécitabine administrée chez la femme enceinte pourrait entraîner des effets délétères chez le fœtus.

Lors d'études de la toxicité au cours de la reproduction chez l'animal, l'administration de la capécitabine a provoqué une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes. Ces effets observés sont attendus pour les dérivés de la fluoropyrimidine. La capécitabine est contre-indiquée au cours de la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la capécitabine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune étude pour évaluer l'impact de la capécitabine sur la production de lait ou sur sa présence dans le lait maternel humain n'a été conduite. Des quantités importantes de capécitabine et de ses métabolites ont été retrouvées dans le lait de souris allaitantes. Etant donné que le risque d'effets délétères sur le nourrisson allaité n'est pas connu, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par la capécitabine et pendant les 2 semaines suivant la dernière dose.

Fécondité

Il n'existe pas de donnée concernant l'impact de la capécitabine sur la fécondité. Les études pivotales de la capécitabine ont inclus des femmes en âge de procréer et des hommes sous réserve qu'ils aient accepté d'utiliser une méthode de contraception afin d'éviter toute grossesse pendant la durée de l'étude et pendant une durée appropriée après la fin de l'étude.

Des effets sur la fécondité ont été observés dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance global de la capécitabine est issu de données recueillies chez plus de 3 000 patients, traités par la capécitabine en monothérapie ou par la capécitabine en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les profils de tolérance de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du côlon en adjuvant sont comparables. Pour les détails relatifs aux principales études, incluant le schéma et les principaux résultats d'efficacité, se reporter à la rubrique 5.1.

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

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les réactions médicamenteuses indésirables, dont le lien de causalité avec l'administration de la capécitabine a été considéré par les investigateurs comme possible, probable ou douteux, sont listées dans le tableau 4 lorsque la capécitabine est administrée en monothérapie et dans Tableau 5 lorsque la capécitabine est administrée en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les libellés suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La capécitabine en monothérapie

Le tableau 4 liste les réactions médicamenteuses indésirables, associées à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie, d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance des trois principales études cliniques incluant plus de 1 900 patients (études M66001, SO14695 et SO14796). Les réactions médicamenteuses indésirables sont classées dans le groupe de fréquence approprié selon l'incidence globale provenant de l'analyse de l'ensemble des données.

Tableau 4 Résumé des réactions médicamenteuses indésirables notifiées chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie

Système organe-classe	Très fréquente <i>Tous grades</i>	Fréquente <i>Tous grades</i>	Peu fréquente <i>Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considérée comme médicalement significative</i>	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Infections et infestations</i>	-	Infection par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses	Sepsis, infection des voies urinaires, cellulite, amygdalite, pharyngite, candidose buccale, grippe, gastroentérite, infection fongique, infection, abcès dentaire	-
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</i>	-	-	Lipome	-
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	-	Neutropénie, anémie	Neutropénie fébrile, pancytopenie, granulopénie, thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique, augmentation de l'INR/temps de prothrombine prolongé	-
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	-	Hypersensibilité	Angio-œdème (rare)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Anorexie	Déshydratation, perte de poids	Diabète, hypokaliémie, trouble de l'appétit, malnutrition, hypertriglycémie,	-

Système organe-classe	Très fréquente <i>Tous grades</i>	Fréquente <i>Tous grades</i>	Peu fréquente <i>Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considérée comme médicalement significative</i>	Rare / Très rare (Expérience post- commercialisation)
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Insomnie, dépression	Etat confusionnel, attaque de panique, humeur dépressive, diminution de la libido	-
<i>Affections du système nerveux</i>	-	Céphalées, léthargie, vertiges, paresthésie, dysgueusie	Aphasie, troubles de la mémoire, ataxie, syncope, troubles de l'équilibre, troubles sensoriels, neuropathie périphérique	Leucoencéphalopathie toxique (très rare)
<i>Affections oculaires</i>	-	Larmolement, conjonctivite, irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, diplopie	Sténose du canal lacrymal (rare), affections cornéennes (rares), kératite (rare), kératite ponctuée (rare)
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	-	Vertiges, douleurs de l'oreille	-
<i>Affections cardiaques</i>	-	-	Angor instable, angine de poitrine, ischémie myocardique, fibrillation auriculaire, arythmie, tachycardie, tachycardie sinusale, palpitations	Fibrillation ventriculaire (rare), allongement de l'intervalle QT (rare), torsade de pointe (rare), bradycardie (rare), vasospasme (rare)
<i>Affections vasculaires</i>	-	Thrombophlébite	Thrombose veineuse profonde, hypertension, pétéchies, hypotension, bouffées de chaleur, refroidissement des extrémités	-

Système organe-classe	Très fréquente <i>Tous grades</i>	Fréquente <i>Tous grades</i>	Peu fréquente <i>Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considérée comme médicalement significative</i>	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	-	Dyspnée, épistaxis, toux, rhinorrhée	Embolie pulmonaire, pneumothorax, hémoptysie, asthme, dyspnée d'effort	-
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, douleurs, abdominales	Hémorragie gastro-intestinale constipation, douleurs épigastriques, dyspepsie, flatulences, sécheresse de la bouche	Occlusion intestinale, ascite, entérite, gastrite, dysphagie, douleurs abdominales basses, œsophagite, inconfort abdominal, reflux gastro-œsophagien, colite, sang dans les selles	-
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Hyperbilirubinémie, anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse	Insuffisance hépatique (rare), cholestase hépatique (rare)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire**	Eruption, alopecie, erythème, sécheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale	Ampoule, ulcère cutané, éruption, urticaire, réaction de photosensibilité, érythème palmaire, œdème facial, purpura, syndrome radio-induit	Lupus érythémateux cutané (rare), réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare) (voir rubrique 4.4)
<i>Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</i>	-	Douleurs des extrémités, douleurs du dos, arthralgies	Œdème des articulations, douleurs osseuse, douleurs faciales, raideur musculo-squelettique, faiblesse musculaire	-

Système organe-classe	Très fréquente <i>Tous grades</i>	Fréquente <i>Tous grades</i>	Peu fréquente <i>Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considérée comme médicalement significative</i>	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	-	Hydronéphrose, incontinence urinaire, hématurie, nycturie, augmentation de la créatinémie	-
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	-	-	Hémorragie vaginale	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue, asthénie	Episode fébrile, œdème périphérique, malaise, douleur thoracique	Œdème, frissons, syndrome pseudo-grippal, tremblements, augmentation de la température corporelle	-

** D'après l'expérience post-commercialisation, un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire persistant ou sévère peut éventuellement entraîner la perte d'empreintes digitales (voir rubrique 4.4).

La capécitabine en thérapie combinatoire

Le tableau 5 liste les réactions médicamenteuses indésirables liées à l'utilisation de la capécitabine associée à différentes chimiothérapies dans différentes indications, d'après les données de tolérance chez plus de 3 000 patients. Les réactions médicamenteuses indésirables sont classées par groupe de fréquence (Très fréquente ou Fréquente) selon l'incidence la plus élevée retrouvée dans chacune des principales études cliniques et ont été classées seulement s'il s'agit d'autres réactions médicamenteuses indésirables que celles observées avec la capécitabine en monothérapie ou dans un groupe de fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie (voir tableau 4). Les réactions médicamenteuses indésirables peu fréquentes observées lors de l'association de la capécitabine à un autre traitement sont comparables à celles observées avec la capécitabine en monothérapie ou à celles du médicament associé utilisé en monothérapie (conformément aux données publiées et/ou aux résumés des caractéristiques des produits respectifs).

Certaines de ces réactions médicamenteuses indésirables correspondent à celles fréquemment observées avec un médicament associé (par exemple : neuropathie sensitive périphérique avec le docétaxel ou l'oxaliplatine, hypertension avec le bévacizumab) ; toutefois une exacerbation lors du traitement par la capécitabine ne peut être exclue.

Tableau 5 Résumé des réactions médicamenteuses indésirables notifiées chez les patients traités par la capécitabine en thérapie combinatoire, autres que celles déjà observées avec la capécitabine en monothérapie ou à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie.

Système organe-classe	Très fréquente Tous grades	Fréquente Tous grades	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Infections et infestations</i>	-	Zona, infection urinaire,	-

Système organe-classe	Très fréquente Tous grades	Fréquente Tous grades	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
		candidose buccale, infection des voies respiratoires supérieures, rhinites, grippe, *infection, herpès buccal	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	*Neutropénie, *leucopénie, *anémie, *fièvre neutropénique, thrombopénie	Aplasie médullaire, *neutropénie fébrile	-
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	Hypersensibilité	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyperglycémie	-
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Troubles du sommeil, anxiété	-
<i>Affections du système nerveux</i>	Paresthésie, dysesthésie, neuropathies périphériques, neuropathies sensorielles périphériques, dysgueusie, céphalées	Neurotoxicité, tremblements, névralgies, réaction d'hypersensibilité, hypoesthésie	-
<i>Affections oculaires</i>	Larmoiements	Troubles visuels, sécheresse oculaire, douleur oculaire, diminution de l'acuité visuelle, vision floue	-
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	Acouphène, hypoacousie	-
<i>Affections cardiaques</i>	-	Fibrillation auriculaire, ischémie cardiaque/infarctus	-
<i>Affections vasculaires</i>	Œdème des membres inférieurs, hypertension, *embolie et thromboses	Bouffées vasomotrices, hypotension, poussée hypertensive, bouffées de chaleur, phlébite	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Angine, dysesthésie pharyngée	Hoquet, douleur pharyngo-laryngée, dysphonie	-

Système organe-classe	Très fréquente Tous grades	Fréquente Tous grades	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation, dyspepsie	Hémorragie gastro-intestinale haute, ulcération buccale, gastrite, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, douleur buccale, dysphagie, rectorragie, douleur abdominale basse, dysesthésie buccale, paresthésie buccale, hypoesthésie buccale, inconfort abdominal	-
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Fonction hépatique anormale	-
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Alopécie, Troubles unguéaux	Hyperhidrose, Eruption érythémateuse, Urticaire, Sueurs nocturnes	-
<i>Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</i>	Myalgie, arthralgie, douleur des extrémités	Douleur de la mâchoire, spasmes musculaires, trismus, faiblesse musculaire	-
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	Hématurie, protéinurie, diminution de la clairance rénale de la créatinine, dysurie	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation (rare)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Pyrexie, faiblesse, ⁺ léthargie, intolérance à la fièvre	Inflammation des muqueuses, douleur des membres, douleurs, frissons, douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, ⁺ fièvre, réaction liée à la perfusion, réaction liée à l'injection, douleur au site de perfusion, douleur au site d'injection	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	-	Contusion	-

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

Description de certaines réactions indésirables

SMP (voir rubrique 4.4)

Lors de l'administration de 1 250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 53 à 60 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée dans des études cliniques incluant la capécitabine en monothérapie (y compris les études dans le cancer du côlon adjuvant, dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer du sein) et une fréquence de 63 % a été observée dans le groupe capécitabine/docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique. Lors de l'administration de 1 000 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 22 à 30 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée avec la capécitabine en thérapie combinatoire.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4 700 patients traités soit par la capécitabine en monothérapie, soit par la capécitabine en association avec différentes chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) a montré qu'un syndrome main-pied (tous grades) est survenu chez 2 066 patients (43 %) avec une durée moyenne de survenue de 239 jours [IC 95 % 201, 288] après le début du traitement par la capécitabine. Dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), diminution de la dose cumulative de capécitabine (0,1*kg), augmentation de l'intensité de la dose relative durant les six premières semaines, augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans), sexe féminin, et un bon score selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'état initial (0 *versus* ≥ 1).

Diarrhées (voir rubrique 4.4)

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

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4 700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés à une augmentation du risque de développer des diarrhées de manière statistiquement significative : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) et sexe féminin. Les facteurs suivants étaient associés de manière significative à une diminution du risque de survenue de diarrhée : augmentation de la dose cumulative de capécitabine (0,1*kg) et augmentation de l'intensité de la dose relative durant les 6 premières semaines.

Cardiotoxicité (voir rubrique 4.4)

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

Encéphalopathie

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

Exposition à des comprimés de capécitabine écrasés ou coupés

En cas d'exposition à des comprimés de capécitabine écrasés ou coupés, les effets indésirables suivants ont été rapportés : irritation des yeux, gonflement des yeux, éruption cutanée, maux de tête, paresthésie, diarrhées, nausées, irritation gastrique et vomissements.

Populations particulières

Patients âgés (voir rubrique 4.2)

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

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4 700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, l'augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) était associée de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

Sexe

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4 700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, le sexe féminin était associé de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

Insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)

Une analyse de la tolérance chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie (cancer colorectal) présentant une insuffisance rénale avant traitement a montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (respectivement 36 % chez les patients sans insuffisance rénale n = 268, *versus* 41 % chez les patients avec une insuffisance rénale légère n = 257 et 54 % lorsque l'insuffisance rénale était modérée n = 59) (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, il a été observé un taux plus élevé de réduction de la dose (44 %) *versus* 33 % chez les patients sans insuffisance rénale et 32 % chez les patients avec insuffisance rénale légère, ainsi qu'une augmentation des arrêts de traitement précoces (21 % d'arrêts de traitement pendant les deux premiers cycles) *versus* 5 % chez les patients sans insuffisance rénale et 8 % chez les patients avec insuffisance rénale légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogues de pyrimidine, agents antinéoplastiques, code ATC : L01BC06

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-FU. L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques (voir rubrique 5.2). L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine phosphorylase (ThyPase) est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains habituellement à des taux moindres. Dans des modèles de xénogreffe de cancer humain, la capécitabine a fait preuve d'un effet synergique en association avec le docétaxel, effet qui serait lié à la régulation positive de la ThyPase par le docétaxel.

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

Cancer du côlon et cancer colorectal

La capécitabine en monothérapie en adjuvant dans le cancer du côlon

Les données d'une étude clinique de phase III (Etude X-ACT ; M66001), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. 1 987 patients ont été randomisés dans cette étude pour être traités soit par la capécitabine (1 250 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement, ce cycle de 3 semaines était administré pendant 24 semaines) soit par 5-FU et leucovorine (LV) (protocole Mayo Clinic : 20 mg/m² de leucovorine intraveineuse suivi de 425 mg/m² de 5-FU en bolus intraveineux, les jours 1 à 5, tous les 28 jours pendant 24 semaines). La capécitabine était au moins équivalente à 5-FU/LV par voie intraveineuse pour la survie sans maladie de la population per protocole (hazard ratio 0,92 ; IC 95 % : 0,80-1,06). Sur l'ensemble de la population randomisée, les tests statistiques comparant la capécitabine au 5-FU/LV en termes de survie sans maladie et de survie globale ont montré respectivement des hazard ratios de 0,88 (IC 95 % : 0,77-1,01 ; p = 0,068) et 0,86 (IC 95 % : 0,74-1,01 ; p = 0,060). Le suivi médian à la date de l'analyse était de 6,9 ans. La supériorité de la capécitabine vs 5-FU bolus/LV a été démontrée dans une analyse multivariée de Cox planifiée. Les facteurs spécifiés dans le plan d'analyse statistique et inclus dans le modèle ont été : l'âge, le délai entre la chirurgie et la randomisation, le sexe, le taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) à l'inclusion, les ganglions lymphatiques à l'inclusion et le pays. Sur l'ensemble de la population randomisée, la capécitabine s'est montrée supérieure au 5-FU/LV tant en termes de survie sans maladie (hazard ratio 0,849 ; IC 95 % 0,739-0,976 ; p = 0,0212) qu'en termes de survie globale (hazard ratio 0,828 ; IC 95 % 0,705-0,971 ; p = 0,0203).

Thérapie combinatoire en adjuvant dans le cancer du côlon

Les données d'une étude clinique de phase III (étude NO16968), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en association avec l'oxaliplatine (XELOX) en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. Dans cette étude, 944 patients ont été randomisés et traités par des cycles toutes les 3 semaines de capécitabine pendant 24 semaines (1 000 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement) en association avec l'oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion intraveineuse de plus de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) ; 942 patients ont été randomisés et traités par des bolus de 5-FU et leucovorine. Dans l'analyse principale de la survie sans maladie dans la population en intention de traiter, XELOX a été montré comme significativement supérieur à 5-FU/LV (HR = 0,80, IC 95 % : 0,69 - 0,93 ; p = 0,0045). Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 71 % pour XELOX versus 67 % pour 5-FU/LV. L'analyse de la survie sans rechute, critère d'évaluation secondaire, supporte ces résultats avec un HR de 0,78 (IC 95 % ; 0,67 - 0,92 ; p = 0,0024) pour XELOX vs 5-FU/LV. XELOX a montré une tendance à une survie globale supérieure avec un HR de 0,87 (IC 95 % ; 0,72 - 1,05 ; p = 0,1486) qui se traduit par

une diminution de 13 % du risque de décès. Le taux de survie globale à 5 ans était de 78 % pour XELOX *versus* 74 % pour 5-FU/LV. Les données d'efficacité sont basées sur une durée d'observation médiane de 59 mois pour la survie globale et de 57 mois pour la survie sans maladie. Dans la population en intention de traiter, le taux de sorties d'étude dû aux événements indésirables était plus important dans le bras en thérapie combinatoire XELOX (21 %) que dans le bras en monothérapie 5-FU/LV (9 %).

La capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique

Les résultats de deux études cliniques de phase III (SO14695 ; SO14796) de protocole identique, multicentriques, randomisées et contrôlées supportent l'utilisation de la capécitabine en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par la capécitabine (1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'1 semaine sans traitement, le tout étant considéré comme un cycle de 3 semaines). 604 patients ont été randomisés pour le traitement par le 5-FU et la leucovorine (régime Mayo : 20 mg/m² de leucovorine en intraveineux suivi de 425 mg/m² de 5-FU par bolus intraveineux ; les jours 1 à 5, tous les 28 jours). Les taux de réponse objective globale dans toute la population randomisée (évaluation de l'investigateur) étaient de 25,7 % (capécitabine) *versus* 16,7 % (régime Mayo) ; $p < 0,0002$. Le temps de progression médian était de 140 jours (capécitabine) *versus* 144 jours (régime Mayo). La survie médiane était de 392 jours (capécitabine) *versus* 391 jours (régime Mayo). Actuellement, il n'y a pas de données disponibles comparant la capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal avec des associations en première ligne.

Traitement associé en première ligne du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16966) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine seul ou associé au bévacizumab en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique. L'étude comportait deux parties : une partie initiale de 2 groupes, dans laquelle 634 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement, incluant XELOX ou FOLFOX-4, puis une partie factorielle 2 x 2 dans laquelle 1 401 patients ont été randomisés en quatre groupes de traitement: XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bévacizumab, et FOLFOX-4 plus bévacizumab. Voir le tableau 6 pour les traitements.

Tableau 6 Traitements de l'étude NO16966 (CCRM)

FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Bévacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m ² intraveineux 2 h	Oxaliplatine le jour 1, tous les 14 jours
	Leucovorine	200 mg/m ² intraveineux 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, tous les 14 jours
	5-Fluorouracile	400 mg/m ² bolus intraveineux, suivi de 600 mg/m ² intraveineux 22 h	5-fluorouracile intraveineux bolus/perfusion les jours 1 et 2, tous les 14 jours
	Placebo ou Bévacizumab	5 mg/kg intraveineux 30-90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, tous les 14 jours
XELOX ou XELOX+ Bévacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m ² intraveineux 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 3 semaines
	Capécitabine	1 000 mg/m ² per os deux fois par jour	Capécitabine per os deux fois par jour pendant 14 jours (suivi de 7 jours sans traitement)
	Placebo ou Bévacizumab	7,5 mg/kg intraveineux 30-90 min	Jour 1, avant XELOX, et toutes les 3 semaines
5-Fluorouracile: injection intraveineuse en bolus immédiatement après la leucovorine			

De manière globale, la non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression (PFS) dans la population des

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

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

NO16566

ANALYSE PRINCIPALE			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP* : N = 967 ; ITT** : N = 1 017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP* : N = 937 ; ITT** : N = 1 017)	
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC97,5 %)
Paramètre : Survie sans progression			
PPE	241	259	1,05 (0,94 ; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93 ; 1,16)
Paramètre : Survie globale			
PPE	577	549	0,97 (0,84 ; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83 ; 1,12)
SUIVI ADDITIONNEL D'UN AN			
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC97,5 %)
Paramètre : Survie sans progression			
PPE	242	259	1,02 (0,92 ; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91 ; 1,12)
Paramètre : Survie globale			
PPE	600	594	1,00 (0,88 ; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88 ; 1,12)

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

L'effet de l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1 000 mg/m² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique a été évalué dans une étude de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n= 410), soit une thérapie combinatoire (n= 410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par l'irinotécan (350 mg/m² au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1). Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associé à l'irinotécan (250 mg/m² au jour 1).

(XELIRI) et de seconde ligne par capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à intervalles de trois semaines. En traitement de première ligne, la PFS médiane dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95 % 5,1 - 6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95 % 7,0 - 8,3 mois ; p = 0,0002) pour XELIRI.

Toutefois, cela était associé à une augmentation de l'incidence de toxicité gastrointestinale et de neutropénie pendant le traitement de première ligne avec XELIRI (respectivement, 26 % pour XELIRI et 11 % pour la capécitabine en première ligne).

XELIRI a été comparé avec 5-FU + irinotécan (FOLFIRI) dans trois études randomisées chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les régimes XELIRI se composaient de la capécitabine à 1 000 mg/m² deux fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de 3 semaines et l'irinotécan à 250 mg/m² au jour 1. Dans la plus large étude (BICC - C), les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert soit FOLFIRI (n = 144), le 5-FU en bolus (mIFL) (n = 145) ou XELIRI (n = 141) et en outre randomisés pour recevoir en double aveugle le célecoxib ou un placebo. La médiane de PFS était de 7,6 mois pour FOLFIRI, 5,9 mois pour mIFL (p = 0,004 pour la comparaison avec FOLFIRI), et de 5,8 mois pour XELIRI (p = 0,015). La médiane de survie globale était de 23,1 mois pour FOLFIRI, 17,6 mois pour mIFL (p = 0,09) et 18,9 mois pour XELIRI (p = 0,27). Une augmentation de la toxicité gastrointestinale a été observée chez les patients traités avec XELIRI par rapport à ceux traités par FOLFIRI (respectivement, 48 % de diarrhées pour XELIRI et 14 % pour FOLFIRI).

Dans l'étude EORTC, les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert soit FOLFIRI (n = 41) soit XELIRI (n = 44) et en outre randomisés pour recevoir en double aveugle le célecoxib ou un placebo. Les médianes de PFS et de survie globale (OS) étaient plus courtes pour XELIRI *versus* FOLFIRI (PFS de 5,9 *versus* 9,6 mois et OS de 14,8 *versus* 19,9 mois) ; en outre, un taux excessif de diarrhées a été rapporté chez les patients recevant le traitement XELIRI (41 % pour XELIRI, 5,1 % pour FOLFIRI).

Dans l'étude publiée par Skof et al, les patients ont été randomisés pour recevoir soit FOLFIRI soit XELIRI. Le taux de réponse globale était de 49 % dans le bras XELIRI et 48 % dans le bras FOLFIRI (p = 0,76). A la fin du traitement, 37 % des patients du bras XELIRI et 26 % des patients du bras FOLFIRI ne montraient aucun signe de la maladie (p = 0,56). La toxicité était similaire entre les traitements à l'exception de la neutropénie, rapportée plus fréquemment chez les patients traités par FOLFIRI.

Montgnani et al ont utilisé les résultats des trois études ci-dessus pour effectuer une analyse globale des études randomisées comparant les régimes FOLFIRI et XELIRI dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Une réduction significative du risque de progression a été associée à FOLFIRI (HR = 0,76; IC 95 % : 0,62 à 0,95, p < 0,01), un résultat en partie dû à une mauvaise tolérance aux régimes XELIRI utilisés.

Les données d'une étude clinique randomisée (Souglakos et al, 2012), comparant FOLFIRI + bévacizumab avec XELIRI + bévacizumab n'a pas montré de différence significative de PFS ou d'OS entre les traitements. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit FOLFIRI plus bévacizumab (bras A, n = 167) soit XELIRI plus bévacizumab (bras B, n = 166). Dans le bras B, le régime XELIRI se composait de la capécitabine à 1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours et l'irinotécan à 250 mg/m² au jour 1. Respectivement pour FOLFIRI-bev et XELIRI-bev, la PFS médiane était de 10,0 mois et 8,9 mois, p = 0,64 ; la survie globale était de 25,7 mois et 27,5 mois, p = 0,55 et le taux de réponse était de 45,5 % et 39,8 %, p = 0,32. Une incidence significativement plus élevée de diarrhées, de neutropénie fébrile et de réaction cutanée main-pied a été rapportée chez les patients traités par XELIRI + bévacizumab par rapport aux patients traités par FOLFIRI + bévacizumab avec une augmentation significative de traitements retardés, de réductions de doses et d'arrêts de traitement.

Les données d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bévacizumab dans le traitement de première

ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 120 patients ont été randomisés pour recevoir un régime XELIRI modifié se composant de la capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours) et de l'irinotécan (200 mg/m² en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) et le bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) ; 127 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement composé de la capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), l'oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et le bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines). Le tableau ci-dessous présente les réponses aux traitements après une durée moyenne de suivi de la population de l'étude de 26,2 mois.

Tableau 8 Principaux résultats concernant l'efficacité de l'étude AIO KRK

	XELOX + bévacizumab <i>(ITT: N = 127)</i>	XELIRI + bévacizumab modifié <i>(ITT: N = 120)</i>	Hazard ratio IC 95 % Valeur de P
Survie sans progression après 6 mois			
ITT	76 %	84 %	-
IC 95 %	69 - 84 %	77 - 90 %	
Médiane de Survie sans progression			
ITT	10,4 mois	12,1 mois	0,93
IC 95 %	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P = 0,30
Médiane de Survie globale			
ITT	24,4 mois	25,5 mois	0,90
IC 95 %	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P = 0,45

Traitement associé en deuxième ligne du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16967) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant reçu en première ligne de l'irinotécan en association à un traitement à base de fluoropyrimidine ont été randomisés pour recevoir XELOX ou FOLFOX-4. Pour plus de précisions sur le schéma posologique des traitements par XELOX et FOLFOX-4 (sans addition de placebo ou bévacizumab), se reporter au tableau 6. La non-infériorité de XELOX *versus* FOLFOX-4 a été démontrée en termes de PFS dans la population per protocole et dans la population en intention de traiter (voir le tableau 9). Les résultats indiquent que XELOX est équivalent à FOLFOX-4 en termes de survie globale (voir le tableau 9). Le suivi médian au moment de l'analyse principale de la population en intention de traiter était de 2,1 ans ; les données issues des analyses réalisées après six mois supplémentaires de suivi sont également présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 Principaux résultats concernant l'efficacité selon l'analyse de non-infériorité de l'étude NO16967

ANALYSE PRINCIPALE			
XELOX (PPP* : N = 251 ; ITT** : N = 313)		FOLFOX-4 (PPP* : N = 252 ; ITT** : N = 314)	
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC95 %)
Paramètre : Survie sans progression			
PPP	154	168	1,03 (0,87 ; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83 ; 1,14)

Paramètre : Survie globale			
PPP	388	401	1,07 (0,88 ; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87 ; 1,23)
SUIVI ADDITIONNEL DE 6 MOIS			
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC95 %)
Paramètre : Survie sans progression			
PPP	154	166	1,04 (0,87 ; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83 ; 1,14)
Paramètre : Survie globale			
PPP	393	402	1,05 (0,88 ; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86 ; 1,21)

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

Cancer gastrique avancé

Les données d'une étude de phase III (ML17032), multicentrique, randomisée, contrôlée supportent l'emploi de la capécitabine en première ligne pour le traitement du cancer gastrique avancé. Dans cet essai, 160 patients ont été randomisés pour recevoir capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 7 jours) et cisplatine (80 mg/m² en perfusion de 2 heures toutes les 3 semaines). 156 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par 5-FU (800 mg/m² par jour en perfusion continue les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines) et cisplatine (80 mg/m² en perfusion de 2 heures le jour 1, toutes les 3 semaines). Lors de l'analyse per protocole, la PFS de la capécitabine associée au cisplatine était non inférieure à celle du 5-FU associé au cisplatine (HR = 0,81 ; IC 95 % : 0,63 - 1,04). La PFS médiane était de 5,6 mois (capécitabine + cisplatine) *versus* 5,0 mois (5-FU + cisplatine). Le hazard ratio de la survie globale était similaire au hazard ratio de la PFS (HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,64 - 1,13). La durée médiane de survie était de 10,5 mois (capécitabine + cisplatine) *versus* 9,3 mois (5-FU + cisplatine).

Les données d'une étude randomisée, multicentrique de phase III comparant la capécitabine au 5-FU et l'oxaliplatine au cisplatine, chez des patients ayant un cancer gastrique avancé, viennent étayer l'utilisation de la capécitabine en traitement de première ligne du cancer gastrique avancé (étude REAL-2). Dans cette étude, 1 002 patients ont été randomisés selon un plan factoriel en 2 x 2 à l'un des 4 groupes suivants :

- ECF : épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les trois semaines) et 5-FU (200 mg/m² par jour, en perfusion continue via une voie centrale).
- ECX : épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et capécitabine (625 mg/m² deux fois par jour en continu).
- EOF : épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et 5-FU (200 mg/m² une fois par jour en perfusion continue via une voie centrale).
- EOX : épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et capécitabine (625 mg/m² deux fois par jour en continu).

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

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

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

Une méta-analyse sur six études cliniques (études SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) supporte le remplacement par la capécitabine du 5-FU en monothérapie comme en association dans le traitement des cancers digestifs. Cette analyse de l'ensemble des données a porté sur 3 097 patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et 3 074 patients traités par des protocoles à base de 5-FU. La durée médiane de la survie globale était de 703 jours (IC95 % : 671 ; 745) chez les patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et de 683 jours (IC95 % : 646 ; 715) chez ceux traités par des protocoles contenant le 5-FU. Le rapport de risque pour la survie globale était de 0,94 (IC95 % : 0,89 ; 1,00 ; p = 0,0489), ce qui démontre que les protocoles contenant de la capécitabine sont non inférieurs à ceux contenant le 5-FU.

Cancer du sein

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

Les données d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée de phase III supportent l'emploi de la capécitabine en association avec le docétaxel pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracycline. Dans cet essai, 255 patients ont été randomisés pour recevoir la capécitabine (1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine) et 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec association capécitabine/docétaxel (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (capécitabine + docétaxel) *versus* 352 jours (docétaxel seul). Les taux de réponse objective globale dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) étaient de 41,6 % (capécitabine + docétaxel) vs 29,7 % (docétaxel seul) ; p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans le bras avec association capécitabine/docétaxel (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (capécitabine + docétaxel) vs 128 jours (docétaxel seul).

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

Les données de deux études multicentriques de phase II supportent l'emploi de la capécitabine en monothérapie pour le traitement des patients chez lesquels une chimiothérapie par taxane et anthracycline a échoué ou un traitement par anthracycline n'est pas indiqué. Dans ces études, 236 patients au total ont été traités par la capécitabine (1 250 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une semaine sans traitement). Les taux de réponse objective globale (évaluation par l'investigateur) étaient de 20 % (premier essai) et 25 % (second essai). Le temps médian jusqu'à progression était respectivement de 93 et 98 jours. La survie médiane était de 384 et 373 jours.

Toutes indications

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4 700 patients traités par la capécitabine en monothérapie ou en association à différentes

chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) ont montré que les patients sous capécitabine qui ont développé un SMP ont eu une survie globale plus longue comparée aux patients qui n'ont pas développé de SMP : temps de survie globale médian 1 100 jours (IC 95 % 1 007 ; 1 200) vs 691 jours (IC 95 % 638 ; 754) avec un risque relatif de 0,61 (IC 95 % 0,56 ; 0,66).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de mener des études avec capécitabine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications de l'adénocarcinome du côlon et du rectum, de l'adénocarcinome gastrique et du carcinome du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine ont été évalués dans l'intervalle posologique compris entre 502 et 3 514 mg/m²/jour. Les paramètres de la capécitabine, des 5'-DFCR et 5'-DFUR mesurés aux jours 1 et 14 étaient identiques. Au jour 14, l'ASC du 5-FU était augmentée de 30 à 35 %. La diminution de l'exposition systémique au 5-FU n'est pas proportionnelle à la diminution de la dose de capécitabine, elle est plus importante en raison de la pharmacocinétique non linéaire du métabolite actif.

Absorption

Après administration orale, la capécitabine est rapidement et largement absorbée, puis transformée de façon importante en ses métabolites : 5'-DFCR et 5'-DFUR. L'administration avec des aliments diminue le taux d'absorption de la capécitabine, mais n'a que peu d'effet sur l'ASC du 5'-DFUR et l'ASC du métabolite ultérieur, le 5-FU. A J14, à la dose de 1 250 mg/m², le produit étant administré après un repas, les pics de concentration plasmatique (C_{max} en µg/ml) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 4,67 ; 3,05 ; 12,1 ; 0,95 et 5,46. Le délai d'obtention des pics de concentration plasmatique (T_{max} en heures) était respectivement de 1,50 ; 2 ; 2 ; 2 et 3,34. Les valeurs de l'ASC 0-∞ en µg.h/ml étaient respectivement de 7,75 ; 7,24 ; 24,6 ; 2,03 et 36,3.

Distribution

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

Biotransformation

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

Le 5-FU est ensuite catabolisé par l'enzyme DPD en dihydro-5 fluorouracile (FUH₂) beaucoup moins toxique. La dihydropyrimidinase clive le noyau pyrimidine pour donner l'acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA). Finalement la β-uréidopropionase clive le FUPA en FBAL qui

est éliminé dans l'urine. L'activité de la DPD constitue l'étape limitante. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Élimination

Les demi-vies d'élimination ($t_{1/2}$ en heures) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 0,85 ; 1,11 ; 0,66 ; 0,76 et 3,23. La capécitabine et ses métabolites sont excrétés essentiellement dans les urines ; 95,5 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines. L'excrétion fécale est minimale (2,6 %). Le métabolite principal éliminé dans les urines est le FBAL qui représente 57 % de la dose administrée. Environ 3 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Traitement associé

Des études de phase I évaluant l'effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel et réciproquement, n'a démontré aucun effet de la capécitabine sur la pharmacocinétique du docétaxel ou du paclitaxel (C_{max} et ASC) ni d'effet du docétaxel ou du paclitaxel sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR.

Pharmacocinétique chez des populations particulières

Une analyse de la pharmacocinétique de population a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de capécitabine à la posologie de 1 250 mg/m² deux fois par jour. Sexe, présence ou absence de métastases hépatiques avant traitement, score de Karnofsky, bilirubine totale, sérum-albumine, aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT), n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, du 5-FU et du FBAL.

Patients présentant une insuffisance hépatique due à des métastases hépatiques

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

Patients présentant une insuffisance rénale

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

Patients âgés

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

Facteurs ethniques

Suite à l'administration orale de 825 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours, les patients japonais (n = 18) ont eu une diminution de la C_{max} d'environ 36 % et une diminution de l'AUC de 24 % de la capécitabine par rapport aux patients caucasiens (n = 22). Les patients japonais ont également eu une diminution de la C_{max} d'environ 25 % et une diminution de l'AUC de 34 % pour le FBAL par rapport aux patients caucasiens. La pertinence clinique de ces différences est inconnue. Aucune différence significative dans l'exposition aux autres métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU) n'est intervenue.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les essais de toxicité par administration répétée, l'administration quotidienne de la capécitabine par voie orale à des singes cynomolgus et à des souris a eu des effets toxiques sur les systèmes digestif, lymphoïde et hématopoïétique ; ce qui est classique avec les fluoropyrimidines. Ces effets toxiques étaient réversibles. Une toxicité cutanée, caractérisée par des modifications dégénératives/régressives, a été observée avec la capécitabine. La capécitabine n'a pas eu d'effet toxique au niveau hépatique et sur le système nerveux central. Une toxicité cardiovasculaire (ex. allongement de l'intervalle PR et QT) a été observée chez le singe cynomolgus, après administration intraveineuse (100 mg/kg). Cette toxicité n'a pas été observée après administration orale (1 379 mg/m²/jour) de doses répétées.

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

Au cours des études standard de fertilité, une altération de la fertilité a été observée chez des souris femelles recevant de la capécitabine. Cet effet était toutefois réversible après une période sans traitement. De plus, au cours d'une étude sur 13 semaines, des modifications atrophiques et dégénératives des organes de reproduction des souris mâles sont apparues. Ces effets étaient toutefois réversibles après une période sans traitement (voir rubrique 4.6).

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Corps du comprimé

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline (E 460)
Croscarmellose sodique (E 468)
Hypromellose (E 464)
Stéarate de magnésium (E 572)

Pelliculage

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Hypromellose (E 464)
Talc
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Hypromellose (E 464)
Talc
Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium-aluminium.

Présentations : 28, 30, 56, 60, 84, 112 ou 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Les procédures pour la manipulation en toute sécurité des médicaments cytotoxiques doivent être suivies.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

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

EU/1/12/802/001-007
EU/1/12/802/029-035

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2012
Date du dernier renouvellement : 16 juin 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable du lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de capécitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose anhydre, pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

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

EU/1/12/802/001-007

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Capecitabine medac 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Capecitabine medac 150 mg comprimés
Capécitabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

medac GmbH

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de capécitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose anhydre, pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
112 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/802/029-035

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Capecitabine medac 500 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

Plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Capecitabine medac 500 mg comprimés
Capécitabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

medac GmbH

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Capécitabine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Capecitabine medac et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Capecitabine medac ?
3. Comment prendre Capecitabine medac ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Capecitabine medac ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Capecitabine medac et dans quel cas est-il utilisé ?

Capecitabine medac appartient au groupe des médicaments appelés « médicaments cytostatiques » qui bloquent la croissance des cellules cancéreuses. Capecitabine medac contient de la capécitabine, qui elle-même n'est pas un médicament cytostatique. Ce n'est qu'après avoir été absorbée dans l'organisme qu'elle est transformée en un agent cytostatique (davantage dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux).

Capecitabine medac est utilisé dans le traitement du cancer du côlon, du cancer rectal, du cancer de l'estomac ou du cancer du sein.

De plus, Capecitabine medac est utilisé pour prévenir une nouvelle apparition du cancer du côlon après ablation chirurgicale complète de la tumeur.

Capecitabine medac peut être utilisé seul ou en association à d'autres médicaments.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Capecitabine medac ?

Ne prenez jamais Capecitabine medac :

- si vous êtes allergique à la capécitabine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Vous devez informer votre médecin si vous savez que vous êtes allergique ou que vous présentez une hypersensibilité à ce médicament,
- si vous avez déjà fait des réactions graves à un traitement à base de fluoropyrimidines (un groupe de médicaments anticancéreux tels que le fluorouracile),
- en cas de grossesse ou d'allaitement,
- si vous présentez une diminution sévère du nombre de globules blancs ou de plaquettes dans le sang (leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie),
- si vous avez des troubles graves du foie ou des reins,
- si vous savez que vous n'avez aucune activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (déficit complet en DPD),

- si vous êtes ou avez été traité(e) durant les quatre dernières semaines par la brivudine pour le traitement d'un herpes zoster (varicelle ou zona).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Capecitabine medac

- si vous savez que vous avez un déficit partiel de l'activité de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD),
- si un membre de votre famille a un déficit partiel ou complet de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD),
- si vous avez une maladie du foie ou des reins,
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (par exemple un rythme cardiaque irrégulier ou des douleurs dans la poitrine, les mâchoires et le dos, provoquées par un effort physique et dues à des problèmes de circulation sanguine vers le cœur),
- si vous avez des troubles cérébraux (par exemple un cancer qui s'est propagé au cerveau) ou des lésions nerveuses (neuropathie),
- si vous avez un déséquilibre en calcium (mis en évidence dans les analyses de sang),
- si vous avez un diabète,
- si vous ne parvenez pas à garder les aliments ou l'eau dans votre corps en raison de nausées et vomissements sévères,
- si vous avez des diarrhées,
- si vous êtes ou devenez déshydraté(e),
- si vous avez des déséquilibres des ions contenus dans votre sang (déséquilibre électrolytique, observé dans les analyses de sang),
- si vous avez des antécédents de problèmes oculaires, car vous pourriez avoir besoin d'une surveillance supplémentaire des yeux,
- si vous avez une réaction sévère au niveau de la peau.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Le déficit en DPD est une condition génétique qui n'est habituellement pas associée à des problèmes de santé excepté si vous recevez certains médicaments. Si vous avez un déficit en DPD et que vous prenez Capecitabine medac, vous êtes exposé(e) à un risque accru d'apparition d'effets indésirables sévères (mentionnés à la rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels). Il est recommandé de rechercher un éventuel déficit en DPD avant de commencer le traitement. Vous ne devez pas prendre Capecitabine medac si vous n'avez aucune activité de cette enzyme. Si vous avez une activité enzymatique réduite (déficit partiel), votre médecin peut vous prescrire une dose réduite. Si vous obtenez des résultats négatifs aux tests de recherche d'un déficit en DPD, des effets indésirables sévères et menaçant le pronostic vital peuvent quand même se produire.

Enfants et adolescents

Capecitabine medac n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents. Ne donnez pas Capecitabine medac à des enfants ou des adolescents.

Autres médicaments et Capecitabine medac

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est extrêmement important car l'utilisation de plusieurs médicaments à la fois peut augmenter ou diminuer l'effet de ces médicaments.

Vous ne devez pas prendre la brivudine (un médicament antiviral pour le traitement d'un zona ou de la varicelle) en même temps que le traitement par capécitabine (y compris pendant la période d'arrêt de traitement où aucun comprimé de capécitabine n'est pris).

Si vous avez pris de la brivudine, vous devez attendre au moins 4 semaines après l'arrêt de la brivudine pour commencer à prendre la capécitabine. Voir rubrique « Ne prenez jamais Capecitabine medac ».

Ainsi, vous devez être particulièrement prudent si vous prenez les médicaments suivants :

- des médicaments pour la goutte (allopurinol),
- des fluidifiants pour le sang (coumarine, warfarine),
- des médicaments contre les convulsions ou les tremblements (phénytoïne),
- l'interféron alpha,
- une radiothérapie et certains médicaments utilisés pour traiter le cancer (acide folinique, oxaliplatine, bévacicumab, cisplatine, irinotécan),
- des médicaments utilisés pour traiter une carence en acide folique.

Capecitabine medac avec des aliments et des boissons

Vous devez prendre Capecitabine medac dans les 30 minutes suivant la fin des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre Capecitabine medac si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. Vous ne devez pas allaiter si vous êtes traitée par Capecitabine medac et pendant 2 semaines après la dernière dose.

Si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Capecitabine medac et pendant les 6 mois suivant la dernière dose.

Si vous êtes un patient homme et que votre partenaire est une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Capecitabine medac et pendant les 3 mois suivant la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Capecitabine medac peut vous donner des vertiges, des nausées ou de la fatigue. Il est par conséquent possible que Capecitabine medac affecte votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Capecitabine medac contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Capecitabine medac contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Capecitabine medac ?

Veillez toujours à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Capecitabine medac doit être exclusivement prescrit par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Votre médecin vous a prescrit une dose et un schéma de traitement qui sont adaptés à *votre cas*. La posologie de Capecitabine medac dépend de votre surface corporelle. Elle est calculée à partir de votre taille et de votre poids. La dose usuelle pour les adultes est de 1 250 mg/m² de surface corporelle deux fois par jour (matin et soir). Par exemple : une personne qui pèse 64 kg et mesure 1,64 m a une surface corporelle de 1,7 m² et devra prendre 4 comprimés à 500 mg et 1 comprimé à 150 mg deux fois par jour. Autre exemple : une personne qui pèse 80 kg et mesure 1,80 m a une surface corporelle de 2,00 m² et devra prendre 5 comprimés à 500 mg deux fois par jour.

Votre médecin vous indiquera la dose qui vous est nécessaire, quand la prendre et pendant combien de temps.

Votre médecin peut être amené à vous prescrire à la fois des comprimés à 150 mg et des comprimés à 500 mg à chaque prise.

- Prenez les comprimés le **matin et le soir** comme cela vous a été prescrit par votre médecin.
- Prenez les comprimés dans les **30 minutes suivant la fin d'un repas** (petit déjeuner et dîner) et **avalez les comprimés entiers avec de l'eau. N'écrasez pas et ne coupez pas les comprimés. Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés entiers de Capecitabine medac, demandez conseil à votre professionnel de santé.**
- Il est important que vous preniez tous les médicaments qui vous ont été prescrits par votre médecin.

Généralement, les comprimés de Capecitabine medac sont pris pendant 14 jours suivis d'une période d'arrêt de traitement de 7 jours (sans prise de comprimés). Cette période de 21 jours correspond à un cycle de traitement.

En association avec d'autres médicaments, la dose usuelle pour les adultes peut être inférieure à 1 250 mg/m² de surface corporelle, et il se peut que vous ayez à prendre les comprimés pendant une durée différente (par exemple, tous les jours sans période d'arrêt de traitement).

Votre médecin vous indiquera la dose qui vous est nécessaire, comment la prendre et pendant combien de temps.

Si vous avez pris plus de Capecitabine medac que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Capecitabine medac que vous n'auriez dû, contactez votre médecin dès que possible avant de prendre la prochaine dose.

Si vous avez pris plus de capécitabine que vous n'auriez dû, il est possible que vous présentiez les effets indésirables suivants : nausées ou vomissements, diarrhées, inflammation ou ulcération des voies digestives ou de la bouche, douleur ou saignement dans l'intestin ou l'estomac, ou aplasie médullaire (diminution de certains types de cellules sanguines). Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un quelconque de ces symptômes.

Si vous oubliez de prendre Capecitabine medac

Ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Au contraire, continuez à suivre votre schéma de traitement habituel et contactez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Capecitabine medac

Il n'y a pas d'effets indésirables pouvant survenir lors de l'arrêt du traitement par la capécitabine. Si vous prenez un anticoagulant coumarinique (contenant par exemple de la phenprocoumone), l'arrêt de la capécitabine peut conduire votre médecin à ajuster les posologies de votre anticoagulant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ARRETEZ immédiatement de prendre Capecitabine medac et contactez votre médecin si l'un des symptômes suivants apparaît :

- **Diarrhée** : quand vous avez une augmentation des selles (4 ou plus) chaque jour, comparé au nombre de selles que vous avez normalement, ou une diarrhée nocturne.
- **Vomissement** : quand vous vomissez plus d'une fois par 24 heures.
- **Nausée** : quand vous perdez l'appétit et que la quantité de nourriture que vous mangez chaque jour est très inférieure à la normale.

- **Stomatite** : quand vous avez des douleurs, une rougeur, un gonflement ou des aphtes dans la bouche et/ou la gorge.
- **Réaction cutanée main-pied** : quand vous avez une douleur, un œdème, une rougeur ou des picotements au niveau des mains et/ou des pieds.
- **Fièvre** : quand vous avez une température supérieure ou égale à 38 °C.
- **Infection** : si vous présentez des signes d'infection causées par une bactérie ou un virus, ou d'autres organismes.
- **Douleur thoracique** : quand vous avez une douleur localisée au milieu du thorax, en particulier si elle survient pendant un exercice.
- **Syndrome de Stevens-Johnson** : si vous présentez une éruption cutanée rouge ou violacée, douloureuse, qui s'étend et fait des cloques et/ou d'autres lésions qui commencent à apparaître sur les muqueuses (par exemple, la bouche ou les lèvres), en particulier si vous avez présenté auparavant une sensibilité à la lumière, des infections du système respiratoire (par exemple, une bronchite) et/ou de la fièvre.
- **Angio-œdème** : consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent : gonflement principalement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ce qui rend difficile l'ingestion ou la respiration, démangeaisons et éruptions cutanées. Cela pourrait être un signe d'angio-œdème.

S'ils sont rapidement pris en charge, ces effets indésirables s'améliorent habituellement en 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement. En revanche, s'ils persistent, contactez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous demander de reprendre votre traitement à une dose plus faible.

La survenue d'une stomatite sévère (aphtes dans la bouche et/ou la gorge), d'une inflammation des muqueuses, de diarrhées, d'une neutropénie (risque accru d'infections), ou d'une neurotoxicité pendant le premier cycle de traitement peut être indicative de la présence d'un déficit en DPD (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions).

Une réaction cutanée main-pied peut entraîner la perte d'empreintes digitales ce qui pourrait avoir une incidence sur votre identification par empreintes digitales.

En plus des effets mentionnés ci-dessus, lorsque la Capecitabine medac est utilisée seule, les effets indésirables très fréquemment observés, qui peuvent apparaître chez plus de 1 patient sur 10, sont :

- douleurs abdominales
- éruption, sécheresse ou démangeaisons de la peau
- fatigue
- perte d'appétit (anorexie)

Ces effets indésirables peuvent devenir sévères ; aussi, **il est important que vous contactiez votre médecin immédiatement** si vous commencez à ressentir un effet indésirable. Votre médecin pourra vous recommander de réduire la dose et/ou d'arrêter temporairement le traitement par Capecitabine medac. Cela permettra de réduire le risque que cet effet indésirable se prolonge ou devienne sévère.

Les autres effets indésirables sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diminution du nombre des globules blancs ou des globules rouges (observée dans les analyses de sang),
- déshydratation, perte de poids,
- insomnie, dépression,
- maux de tête, somnolence, sensations de vertige, sensation anormale au niveau de la peau (sensations d'engourdissement ou de picotements), modifications du goût,
- irritation des yeux, augmentation du larmoiement, rougeur oculaire (conjonctivite),
- inflammation des veines (thrombophlébite),
- essoufflement, saignements du nez, toux, nez qui coule,
- boutons de fièvre ou autres infections de type herpès,

- infections des poumons ou des voies respiratoires (par exemple, pneumonie ou bronchite),
- saignement au niveau de l'intestin, constipation, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, indigestion, excès de gaz, bouche sèche,
- éruption cutanée, perte des cheveux (alopécie), rougeur de la peau, peau sèche, démangeaisons (prurit), décoloration de la peau, desquamation, inflammation de la peau, manifestations au niveau des ongles,
- douleurs au niveau des articulations ou des membres (extrémités), de la poitrine ou du dos,
- fièvre, gonflement des jambes, sensation de malaise,
- problèmes au niveau du fonctionnement du foie (observés dans les analyses de sang) et augmentation de la bilirubine sanguine (excrétée par le foie)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- infection sanguine, infection des voies urinaires, infection de la peau, infections du nez et de la gorge, infections fongiques (y compris celles de la bouche), grippe, gastro-entérite, abcès dentaire,
- grosseurs sous la peau (lipome),
- diminutions des cellules sanguines, y compris des plaquettes, éclaircissement du sang (observés dans les analyses de sang),
- allergie,
- diabète, diminution du potassium sanguin, malnutrition, augmentation des triglycérides sanguins,
- état de confusion mentale, crises de panique, humeur dépressive, baisse de la libido,
- difficultés d'élocution, perte de mémoire, perte de coordination des mouvements, trouble de l'équilibre, évanouissement, lésions nerveuses (neuropathie) et problèmes au niveau des sensations,
- vision trouble ou double,
- vertiges, douleur dans les oreilles,
- battements cardiaques irréguliers et palpitations (arythmies), douleur thoracique et crise cardiaque (infarctus),
- caillots sanguins dans les veines profondes, augmentation ou diminution de la pression artérielle, bouffées de chaleur, membres (extrémités) froids, taches violettes sur la peau,
- caillots sanguins dans les veines des poumons (embolie pulmonaire), affaissement pulmonaire, expectorations de sang, asthme, essoufflement à l'effort,
- occlusion intestinale, accumulation de liquide dans l'abdomen, inflammation de l'intestin grêle ou du gros intestin, de l'estomac ou de l'œsophage, douleur dans la partie basse de l'abdomen, gêne abdominale, brûlure d'estomac (reflux alimentaire en provenance de l'estomac), sang dans les selles,
- jaunisse (ictère : jaunissement de la peau et des yeux),
- ulcération et formation de cloques sur la peau, réaction de la peau avec la lumière solaire, rougissement des paumes des mains, gonflement ou douleur au niveau du visage,
- gonflement ou rigidité articulaire, douleur osseuse, faiblesse ou rigidité musculaire,
- accumulation de liquide dans les reins, augmentation de la fréquence des mictions pendant la nuit, incontinence, sang dans l'urine, augmentation de la créatinine sanguine (signe de mauvais fonctionnement rénal),
- saignement inhabituel en provenance du vagin,
- gonflement (œdème), frissons et raideurs

Certains de ces effets indésirables sont plus fréquents lorsque la capécitabine est utilisée avec d'autres médicaments anticancéreux. Les autres effets indésirables observés dans le cadre de ces associations sont les suivants :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diminution des taux de sodium, de magnésium ou de calcium dans le sang, augmentation du taux de sucre dans le sang,
- douleur nerveuse,
- tintement ou bourdonnement dans les oreilles (acouphènes), perte de l'audition,
- inflammation des veines,

- hoquet, modifications de la voix,
- douleur ou sensation anormale/différente dans la bouche, douleur dans la mâchoire,
- transpiration, suees nocturnes,
- spasme musculaire,
- difficultés pour uriner, sang ou protéines dans l'urine,
- hématome (bleu) ou réaction au site d'injection (provoqué(e) par l'administration simultanée de plusieurs médicaments par injection)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- angio-œdème (gonflement principalement du visage, de la lèvre, de la langue ou de la gorge, démangeaisons et éruptions cutanées),
- rétrécissement ou blocage du canal lacrymal (sténose du canal lacrymal),
- insuffisance hépatique,
- inflammation entraînant un mauvais fonctionnement ou un blocage de la sécrétion biliaire (hépatite cholestatique),
- modifications spécifiques de l'électrocardiogramme (prolongation de l'intervalle QT),
- certains types d'arythmies (y compris fibrillation ventriculaire, torsade de pointes et bradycardie),
- inflammation de l'œil provoquant une douleur oculaire et des problèmes de vue éventuels,
- inflammation de la peau provoquant des plaques squameuses rouges dues à une maladie du système immunitaire

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- réactions cutanées sévères telle qu'une éruption cutanée, des ulcérations et des cloques, pouvant inclure des ulcères de la bouche, du nez, des parties génitales, des mains, des pieds et des yeux (yeux rouges et gonflés).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Capecitabine medac ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Capecitabine medac ?

- La substance active est la capécitabine.

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 150 mg de capécitabine

Chaque comprimé pelliculé de 500 mg contient 500 mg de capécitabine

- Les autres composants sont :
Corps du comprimé : lactose anhydre, croscarmellose sodique (E 468), hypromellose (E 464), cellulose microcristalline (E 460), stéarate de magnésium (E 572) – voir rubrique 2
« Capecitabine medac contient du lactose ».

Pelliculage :

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), talc

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), talc

Qu'est-ce que Capecitabine medac et contenu de l'emballage extérieur

Capecitabine medac 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé de couleur pêche clair, de forme oblongue, biconvexe, avec inscription «150» sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Capecitabine medac 500 mg comprimés pelliculés

Comprimé de couleur pêche, de forme oblongue, biconvexe, avec inscription « 500 » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

Capecitabine medac est disponible en plaquettes thermoformées (aluminium-aluminium).

Chaque étui contient 28, 30, 56, 60, 84, 112 ou 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la capécitabine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles dans la littérature montrant qu'une altération de la fonction rénale est associée à une augmentation des taux sanguins d'uracile, ce qui pourrait conduire à un diagnostic erroné de déficit en DPD et donc à un sous-dosage en capécitabine, le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de la capécitabine doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la capécitabine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la capécitabine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.