

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr **TEVA-CAPECITABINE**

Comprimés de capécitabine

150 mg et 500 mg

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 24 août 2020

N° de contrôle de la présentation : 240791

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	33
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	37
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	37
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	37
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>39</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	39
ESSAIS CLINIQUES .....	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	48
TOXICOLOGIE.....	50
RÉFÉRENCES.....	60
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>62</b>

**Pr TEVA-CAPECITABINE**  
Comprimés de capécitabine  
150 mg et 500 mg

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés de 150 mg et 500 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose anhydre, oxydes de fer (jaune et rouge), polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

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

TEVA-CAPECITABINE est indiqué dans les cas suivants :

**Cancer colorectal**

**Monothérapie**

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

**Traitement d'association**

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

Dans le traitement de deuxième intention du cancer métastatique, des analyses de sous-groupes portant sur la survie sans progression et sur la survie globale en fonction de l'âge laissent entendre que l'association de TEVA-CAPECITABINE et d'oxaliplatine serait moins efficace chez les patients de plus de 65 ans. Les études cliniques suggèrent une hausse de la fréquence

d'effets indésirables. Voir **ESSAIS CLINIQUES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

### **Cancer du sein**

#### **Monothérapie**

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

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

- TEVA-CAPECITABINE est indiqué en association avec le docetaxel pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique après l'échec d'un traitement contenant une anthracycline.

#### **Enfants (< 18 ans)**

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

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue à la capécitabine au 5-fluoro-uracile, à tout autre ingrédient du médicament ou élément du contenant. Pour une liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine calculée inférieure à 30 mL/min ou 0,5 mL/s).
- Comme toute autre fluoropyrimidine, TEVA-CAPECITABINE est contre-indiqué dans les cas de déficit connu en dihydropyrimidine-déshydrogénase (DPD). Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**, Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et Surveillance et épreuves de laboratoire).
- En raison d'une interaction médicamenteuse potentiellement mortelle, TEVA-CAPECITABINE ne doit pas être administré en concomitance avec la sorivudine<sup>1</sup> ni aucun de ses analogues chimiques, notamment la brivudine.

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

---

<sup>1</sup> La commercialisation de la sorivudine et de ses analogues chimiques, telle la brivudine, n'est pas autorisée aux Canada.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

### Généralités

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

Il importe de renseigner les patients et les personnes qui les soignent des effets indésirables connus de TEVA-CAPECITABINE, surtout la diarrhée, les nausées, les vomissements, la stomatite et le syndrome d'érythème palmoplantaire. La fréquence de l'administration de TEVA-CAPECITABINE par voie orale permet d'ajuster la dose au cours du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La plupart des réactions indésirables sont réversibles

et ne nécessitent pas l'abandon du traitement, mais des doses pourraient être omises ou réduites (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients doivent apprendre à détecter et à signaler les signes de toxicité de grade 2 couramment associés au traitement par TEVA-CAPECITABINE (voir **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Même si aucune donnée sur la capécitabine administrée à des souris lors d'une étude de 2 ans sur la cancérogenèse n'a révélé d'effet oncogène, la capécitabine (de même que d'autres analogues

nucléosidiques tels que le 5-FU) était clastogène *in vitro* dans des lymphocytes humains. Par ailleurs, une tendance positive a été observée *in vivo* lors du test sur les micronoyaux de souris (voir **TOXICOLOGIE** : Études sur le pouvoir cancérigène, Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique).

On doit aviser les femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse pendant le traitement par TEVA-CAPECITABINE (voir Populations particulières, ci-dessous) et leur fournir les conseils appropriés si elles n'utilisent pas de méthode contraceptive. Il est déconseillé aux hommes d'engendrer un enfant pendant leur traitement.

### **Appareil cardiovasculaire**

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

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Déshydratation**

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

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

#### **Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**

Les patients porteurs de certaines mutations homozygotes ou de certaines mutations hétérozygotes composites dans le locus du gène DPYD qui provoque une absence complète ou quasi-complète d'activité de la DPD courent un risque maximal de réaction indésirable grave causée par le fluoro-uracile potentiellement mortelle ou mortelle et ne devraient pas recevoir

---

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

TEVA-CAPECITABINE. Aucune dose ne s'est avérée sécuritaire chez les patients qui présentent une absence complète d'activité de la DPD (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Il faut envisager d'effectuer des tests de dépistage du déficit en DPD avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles.

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

### **Appareil digestif**

#### **Diarrhée**

TEVA-CAPECITABINE provoque très fréquemment une diarrhée, parfois forte. Une forte diarrhée exige une surveillance attentive et l'administration de suppléments hydro-électrolytiques en cas de déshydratation (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Une diarrhée de grade 2 (ou plus) commande d'arrêter immédiatement l'administration de TEVA-CAPECITABINE, jusqu'à ce que la diarrhée disparaisse ou régresse au grade 1<sup>3</sup>. En fonction de la situation médicale, administrer le plus tôt possible un antidiarrhéique standard (p. ex. loperamide). La dose sera réduite au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des cas d'entérocolite nécrosante (typhlite) ont été signalés.

### **Hématologie**

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

---

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



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

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

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

## **Fonction hépatique et biliaire**

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Hyperbilirubinémie**

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

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

## **Système immunitaire**

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

---

<sup>4</sup> L'INCC définit l'hyperbilirubinémie de grade 2 comme 1,5 fois la normale; le grade 3, comme 1,5 à 3 fois la normale; le grade 4, comme plus de 3 fois la normale.

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

### **Système nerveux**

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

### **Fonction rénale**

#### **Insuffisance rénale**

Dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée de 30 à 50 mL/min [formule de Cockcroft et Gault])<sup>5</sup> au départ, on recommande de commencer à 75 % de la posologie initiale de TEVA-CAPECITABINE, qu'il soit utilisé seul ou en association avec le docetaxel. Surveiller attentivement le patient et arrêter rapidement le traitement si une manifestation de grades 2, 3 ou 4 survient, puis ajuster la posologie conformément au tableau 18 de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

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

### **Peau**

#### **Syndrome d'érythème palmoplantaire**

Ce syndrome (érythrodysesthésie palmoplantaire, érythème des extrémités causé par la chimiothérapie, syndrome main-pied) est un effet toxique cutané pouvant survenir chez les patients traités par TEVA-CAPECITABINE, en monothérapie ou en association. Chez les patients atteints de cancer métastatique recevant la capécitabine en monothérapie, le délai médian avant la survenue était de 79 jours (écart de 11 à 360 jours), avec une gravité allant du grade 1 à 3<sup>6</sup>. En cas de syndrome palmoplantaire de grade 2 ou 3, interrompre l'administration

---

<sup>5</sup> Formule de Cockcroft et Gault pour les hommes :

$$\text{Clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

Formule de Cockcroft et Gault pour les femmes : Clairance de la créatinine (mL/min) = 0,85 × valeur calculée pour un homme

Clairance de la créatinine en unités du SI (mL/s) = 0,01667 × valeur obtenue à partir de la formule ci-dessus (mL/min)

<sup>6</sup> Le grade 1 du syndrome d'érythème palmoplantaire se définit comme un engourdissement, une dysesthésie/paresthésie, un fourmillement, un érythème ou une gêne ressentis dans les mains ou les pieds, qui ne perturbent pas les activités normales. Le grade 2 est défini comme de l'enflure et de l'érythème douloureux dans les mains ou les pieds affectant les activités quotidiennes. Quant au grade 3, il s'agit d'une desquamation humide, d'ulcération, de bulles cutanées et de douleur intense dans les mains ou les pieds produisant un profond malaise qui empêche le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes.

de TEVA-CAPECITABINE jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou régressent au grade 1. Après un syndrome d'érythème palmoplantaire de grade 3, la dose subséquente de TEVA-CAPECITABINE doit être réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Quant à l'association capécitabine -docetaxel, le syndrome d'érythème palmoplantaire était plus fréquent chez les patients sous association que chez ceux sous monothérapie par le docetaxel (63 % p/r à 8 %).

## **Populations particulières**

### **Femmes et hommes fertiles**

#### **Fertilité**

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

#### **Femmes**

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

#### **Hommes**

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

**Femmes enceintes :** Il n'existe aucune étude adéquate ni bien contrôlée sur les femmes enceintes qui prennent de la capécitabine. Si le médicament est administré durant la grossesse ou si une patiente devient enceinte lorsqu'elle prend le médicament, on doit avertir la patiente des dangers potentiels pour le fœtus (voir Carcinogenèse et mutagenèse, ci-dessus). La capécitabine s'est révélé tératogène et embryocide chez la souris, ainsi qu'embryocide chez le singe (voir **TOXICOLOGIE**).

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

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

### **Personnes âgées**

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

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

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

**Capécitabine en monothérapie :** Les personnes de 80 ans et plus sont susceptibles de présenter une plus forte fréquence de manifestations gastro-intestinales de grade 3 ou 4 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

- Le dépistage du déficit en DPD doit être envisagé avant l'instauration du traitement, selon la disponibilité locale et les directives actuelles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Déficit en DPD).
- Les patients qui prennent des dérivés de la coumarine en association avec TEVA-CAPECITABINE doivent être suivis régulièrement afin que soient détectées les modifications des paramètres de la coagulation (temps de Quick ou RNI) et que la dose d'anticoagulant soit ajustée en conséquence (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Anticoagulants coumariniques).
- Il est conseillé de surveiller de près les patients âgés de 60 et plus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Personnes âgées).

- Surveiller les symptômes de déshydratation en cas de forte diarrhée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Appareil digestif ainsi que Système endocrinien et métabolisme).
- Surveiller de près l'administration de TEVA-CAPECITABINE en présence d'insuffisance hépatique ou rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Insuffisance hépatique).
- Les signes de toxicité doivent être surveillés attentivement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Lignes directrices d'ajustement posologique).
- Le test de grossesse est recommandé pour les femmes fertiles avant l'instauration du traitement par TEVA-CAPECITABINE (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières).
- Les patients recevant de la phénytoïne en concomitance avec TEVA-CAPECITABINE doivent être surveillés régulièrement pour déceler toute augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les effets indésirables au médicament (EIM) dont le lien avec l'administration de la capécitabine a été jugé possible, probable ou lointain par l'investigateur ont été recensés lors d'études cliniques sur TEVA-CAPECITABINE en monothérapie (traitement adjuvant du cancer du côlon, cancer colorectal métastatique et cancer du sein métastatique), en association avec le docetaxel (cancer du sein métastatique) ou en association avec l'oxaliplatine (cancer colorectal métastatique).

### **Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques**

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

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

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

**Tableau 1** Résumé des EIM signalés chez  $\geq 5\%$  des patients atteints de cancer du côlon recevant un traitement adjuvant par la capécitabine en monothérapie ou par 5-FU/LV i.v.

Effet indésirable	Capécitabine à 1250 mg/m <sup>2</sup> /2 f.p.j. (n = 995)		5-FU/LV i.v.* (n = 974)	
	Total %	Grade 3/4 %	Total %	Grade 3/4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	46	11	64	13
Stomatite	22	2	60	14
Nausées	33	2	47	2
Vomissements	14	2	20	1
Douleur abdominale	10	2	13	1
Constipation	6	-	7	< 1
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	6	< 1	5	< 1
Dyspepsie	5	< 1	4	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	60	17	9	< 1
Syndrome d'érythème palmoplantaire	6	-	22	< 1
Alopécie	6	-	8	-
Éruption cutanée	6	1	5	< 1
Érythème				
<b>Organisme entier</b>				
Fatigue	15	< 1	15	1
Léthargie	10	< 1	9	< 1
Asthénie	9	< 1	9	1
Pyrexie	4	< 1	6	< 1
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Dysgueusie	6	-	9	-
Étourdissements	5	< 1	4	-
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Anorexie	9	< 1	10	< 1
<b>Troubles oculaires</b>				
Conjonctivite	5	< 1	5	< 1
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Neutropénie	2	< 1	8	5

\* Protocole Mayo

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

**Tableau 2 Anomalies des épreuves de laboratoire<sup>a</sup> – capécitabine en monothérapie dans le traitement adjuvant du cancer du côlon**

Paramètre	Capécitabine à 1250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour en intermittence n = 995			
	Anomalie de grade 3/4 (%)	Aggravation par rapport aux valeurs initiales, quel que soit le grade (%)	Aggravation de 1 ou 2 grades par rapport aux valeurs initiales (%)	Aggravation de 3 ou 4 grades par rapport aux valeurs initiales (%)
Taux accru d'ALT (SGPT)	1,6	27,2	25,9	1,3
Taux accru d'AST (SGOT)	0,7	28,7	28	0,7
Taux accru de phosphatase alcaline	0,1	26,0	25,9	0,1
Taux accru de calcium	1,1	5,2	4,8	0,4
Taux réduit de calcium	2,3	13,2	12,4	0,8
Taux réduit de granulocytes	0,3	2,0	1,7	0,3
Taux réduit d'hémoglobine	1,1	27,8	27,7	0,1
Taux réduit de lymphocytes	13	51,3	49,2	2,1
Taux réduit de neutrophiles	2,2	30,3	28,4	1,9
Taux réduit de neutrophiles/granulocytes	2,4	31,0	28,9	2,1
Taux réduit de plaquettes	1,0	17,3	16,8	0,5
Taux réduit de potassium	0,3	19,9	19,7	0,2
Taux accru de créatinine sérique	0,1	13,8	13,8	0
Taux réduit de sodium	0,4	17,5	17,1	0,4
Taux accru de bilirubine	20	50,3	31,7	18,6

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

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

### Cancer colorectal métastatique

Le tableau 3 présente les réactions indésirables les plus fréquentes (au moins 5 %) et leur intensité, signalées comme ayant une relation (improbable, possible ou probable) avec l'administration de la capécitabine ou du 5-FU et de la leucovorine (LV). Les taux ont été arrondis au chiffre entier le plus proche. Les données portent sur l'ensemble des essais de phase III sur le cancer colorectal métastatique regroupant 605 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu 2500 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine et 604 patients qui ont reçu du 5-FU et de la leucovorine selon le protocole Mayo (20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus i.v. du jour 1 au jour 5 tous les 28 jours). Le profil des manifestations indésirables du protocole Mayo (5-FU/LV) correspondait aux données publiées dans la presse médicale. Selon les données portant sur l'ensemble des cas de cancer colorectal, la durée médiane du traitement a été de 139 jours pour la capécitabine et de 140 jours pour le protocole Mayo (5-FU/LV). Au total, 78 patients (13 %) sous capécitabine et 63 patients (11 %) sous 5-FU/LV ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables ou de maladie intercurrente.

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

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

- Non applicable ou non observé.

\* Excluant le vertige.

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



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

## Cancer colorectal métastatique, traitement d'association

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

Le tableau 4 présente les EIM les plus fréquemment signalés ( $\geq 5\%$ ) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ont reçu en deuxième intention (étude NO16967) un traitement par une association de capécitabine et d'oxaliplatine. L'intensité des effets indésirables a été cotée suivant la version 3.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

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

Appareil ou système Effet indésirable	XELOX <sup>a</sup> (n = 311)		FOLFOX-4 <sup>b</sup> (n = 308)	
	Total %	Grade 3 /4 %	Total %	Grade 3 /4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	60	4	56	3
Diarrhée	57	20	49	5
Vomissements	43	3	34	3
Stomatite	14	< 1	30	1
Douleur abdominale	30	5	24	5
Constipation	16	2	26	3
Dyspepsie	11	< 1	7	-
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	6	< 1	6	< 1
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Paresthésie	33	4	32	3
Neuropathie périphérique	13	< 1	10	-
Neuropathie périphérique sensorielle	13	< 1	16	2
Dysgueusie	7	< 1	11	-
Neuropathie	12	< 1	9	< 1
Dysesthésie	10	< 1	11	2
Étourdissements	10	< 1	9	-
Céphalées	10	< 1	11	< 1
Léthargie	6	2	6	< 1
Hypoesthésie	7	< 1	6	< 1
<b>Organisme entier et point d'administration</b>				
Fatigue	41	7	42	9
Asthénie	19	3	18	5
Œdème périphérique	5	< 1	9	< 1
Pyrexie	21	-	23	< 1
Intolérance thermique	5	-	6	-
Frissons	3	-	6	-

Appareil ou système Effet indésirable	XELOX <sup>a</sup> (n = 311)		FOLFOX-4 <sup>b</sup> (n = 308)	
	Total %	Grade 3 /4 %	Total %	Grade 3 /4 %
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>	18	5	48	35
Neutropénie	13	3	17	2
Thrombocytopénie	6	1	8	2
Anémie				
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Anorexie	32	4	27	2
Hypokaliémie	8	4	5	3
Déshydratation	6	3	5	2
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	23	4	6	< 1
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	10	-	7	< 1
Éruption cutanée	1	-	6	-
Alopécie				
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	7	< 1	15	-
Dysesthésie pharyngée	11	2	4	< 1
Épistaxis	3	-	7	< 1
Dyspnée	9	1	10	2
Douleur pharyngolaryngée	3	-	5	-
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>				
Douleur aux extrémités	6	< 1	5	< 1
Douleur à la mâchoire	5	< 1	4	-
Dorsalgie	10	2	14	3
Myalgie	4	1	7	< 1
<b>Épreuves de laboratoire</b>				
Perte de poids	6	< 1	6	< 1
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Insomnie	7	< 1	12	-
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	4	-	6	< 1
<b>Troubles vasculaires</b>				
Bouffées vasomotrices	3	-	6	-
<b>Troubles immunitaires</b>				
Hypersensibilité	2	< 1	6	4

<sup>a</sup> XELOX : Capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines suivis de 7 jours de repos) et oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures le jour 1 toutes les 3 semaines).

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

### **Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques**

Des manifestations rares ou peu fréquentes, mais cliniquement pertinentes, ont été signalées chez moins de 5 % des patients atteints de cancer colorectal métastatique et recevant une association de capécitabine et d'oxaliplatine (traitement de deuxième intention). Les manifestations dont le

lien avec le traitement a été considéré comme au moins lointain sont énumérées ci-dessous. La fréquence de chaque manifestation de grade 3 et 4 est indiquée entre parenthèses.

**Troubles gastro-intestinaux :** obstruction intestinale (2 %)

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

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

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

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

**Troubles psychiatriques :** anxiété (< 1 %)

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

**Troubles hépatobiliaires :** insuffisance hépatique (< 1 %)

**Troubles cardiaques :** infarctus du myocarde (< 1 %)

### **Cancer du sein, monothérapie**

Le tableau 5 résume les données d'une étude portant sur des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade IV qui ont reçu 2500 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine. La durée moyenne du traitement était de 121 jours. Au total, 71 sujets (13 %) ont abandonné le traitement à cause de manifestations indésirables ou de maladie intercurrente.

**Tableau 5 Capécitabine en monothérapie : Pourcentage des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des sujets de l'essai de phase II sur le cancer du sein de stade IV**

Appareil ou système	Grade de l'INCC		
	1 à 4	3	4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	57	12	3
Nausées	53	4	-
Vomissements	37	4	-
Stomatite	24	7	-
Douleur abdominale	20	4	-
Constipation	15	1	-
Dyspepsie	8	-	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Syndrome d'érythème palmoplantaire	57	11	-
Syndrome d'érythème palmoplantaire	37	1	-
Dermatite	7	-	-

Appareil ou système	Grade de l'INCC		
	1 à 4	3	4
Atteinte unguéale			
<b>Organisme entier</b>			
Fatigue	41	8	-
Pyrexie	12	1	-
Douleur aux membres	6	1	-
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Paresthésie	21	1	-
Céphalées	9	1	-
Étourdissements	8	-	-
Insomnie	8	-	-
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>			
Anorexie	23	3	-
Déshydratation	7	4	1
<b>Troubles oculaires</b>			
Irritation oculaire	15	-	-
<b>Troubles musculosquelettiques</b>			
Myalgie	9	-	-
<b>Troubles cardiaques</b>			
Œdème	9	1	-
<b>Troubles hématologiques</b>			
Neutropénie	26	2	2
Thrombocytopénie	24	3	1
Anémie	72	3	1
Lymphopénie	94	44	15
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			
Hyperbilirubinémie	22	9	2

### **Cancer du sein localement avancé ou métastatique – Association capécitabine-docetaxel**

Le tableau 6 résume les données de l'étude sur l'association capécitabine-docetaxel dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Les patientes traitées par l'association ont reçu la capécitabine par voie orale à raison de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période de repos de 1 semaine (traitement intermittent) pendant au moins 6 semaines, et le docetaxel sous forme de perfusion intraveineuse de 1 heure, à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> le premier jour d'un cycle de 3 semaines pendant au moins 6 semaines. Dans le groupe sous monothérapie, le docetaxel était administré sous forme de perfusion intraveineuse de 1 heure, à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> le premier jour d'un cycle de 3 semaines pendant au moins 6 semaines. La durée moyenne du traitement a été de 129 jours dans le cas de l'association et de 98 jours dans le cas de la monothérapie. En tout, 66 patientes (26 %) recevant l'association et 49 (19 %) recevant la monothérapie se sont retirées de l'étude à cause de manifestations indésirables. Ces dernières ont imposé une réduction de la dose chez 65% des patientes sous l'association et 36 % de celles sous monothérapie. Le taux d'hospitalisation pour manifestations indésirables liées au traitement s'est élevé à 28,7 % dans le groupe traité avec l'association et à 26,3 % dans le groupe traité avec la monothérapie.

**Tableau 6 Pourcentage d'effets indésirables survenus chez au moins 5 % des sujets de l'étude sur l'association capécitabine -docetaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique**

Effet indésirable	1250 mg/m <sup>2</sup> de capécitabine 2 f.p.j. (traitement intermittent) et 75 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines (n = 251)			100 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines (n = 255)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Stomatite	67	17,1	0,4	43	4,7	-
Diarrhée	64	13,5	0,4	45	5,4	0,4
Nausées	43	6,4	-	35	2,0	-
Vomissements	33	3,6	0,8	22	0,8	-
Constipation	14	1,2	-	12	-	-
Douleur abdominale	14	2,0	-	9	0,8	-
Dyspepsie	12	-	-	5	0,4	-
Douleur abdominale haute	9	-	-	6	-	-
Sécheresse buccale	5	0,4	-	4	-	-
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>						
Syndrome d'érythème palmoplantaire	63	24,3	-	8	1,2	-
Alopécie	41	6,0	-	42	6,7	-
Atteinte unguéale	14	2,0	-	15	-	-
Dermatite	8	-	-	9	0,8	-
Éruptions cutanées érythémateuses	8	0,4	-	4	-	-
Changement de couleur des ongles	6	-	-	4	0,4	-
Onycholyse	5	1,2	-	5	0,8	-
Prurit	2	-	-	5	-	-
<b>Organisme entier</b>						
Pyrexie	21	0,8	-	29	0,4	-
Asthénie	23	3,2	0,4	22	5,5	-
Fatigue	21	4,4	-	25	5,1	-
Faiblesse	13	1,2	-	9	2,0	-
Douleur aux membres	9	0,4	-	8	0,4	-
Léthargie	6	-	-	5	1,2	-
Douleur	6	-	-	2	-	-
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Altération du goût	15	0,4	-	14	0,4	-
Céphalées	7	0,4	-	8	-	-
Paresthésie	11	0,4	-	15	0,8	-
Étourdissements*	9	-	-	6	0,4	-
Insomnie	4	-	-	5	0,4	-
Neuropathie périphérique	5	-	-	10	0,8	-
Hypoesthésie	4	-	-	7	0,4	-
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>						
Anorexie	12	0,8	-	10	0,8	-
Perte d'appétit	10	-	-	4	-	-
Déshydratation	8	2,0	-	5	0,4	0,4
<b>Troubles oculaires</b>						

Effet indésirable	1250 mg/m <sup>2</sup> de capécitabine 2 f.p.j. (traitement intermittent) et 75 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines (n = 251)			100 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines  (n = 255)		
	Grade de l'INCC					
Appareil ou système	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %	Total %	Grade 3 %	Grade 4 %
Larmolement	12	-	-	5	-	-
<b>Troubles musculosquelettiques</b>						
Arthralgie	11	1,2	-	18	2,4	-
Myalgie	14	1,6	-	24	2,0	-
Dorsalgie	7	0,8	-	6	0,8	-
<b>Troubles cardiaques</b>						
Œdème des membres inférieurs	14	0,8	-	12	1,2	-
Œdème non précisé	4	-	-	5	-	0,8
Œdème périphérique	4	-	-	5	0,4	-
<b>Troubles hématologiques</b>						
Neutropénie	17	4,8	10,8	16	2,7	11,8
Fièvre neutropénique	16	2,8	13,1	21	4,7	16,1
Anémie	13	2,8	0,8	11	3,9	-
<b>Troubles respiratoires</b>						
Dyspnée	7	0,8	-	9	0,4	-
Toux	6	0,4	-	9	-	-
Mal de gorge	11	1,6	-	7	0,4	-
Épistaxis	5	0,4	-	5	-	-
<b>Infections et infestations</b>						
Candidose orale	6	0,4	-	7	0,4	-

- Non applicable ou non observé.

\* Excluant le vertige.

On a énuméré ci-dessous, selon le système anatomique, les manifestations indésirables considérées comme liées à l'administration de l'association capécitabine-docetaxel, qui étaient au moins vaguement pertinentes du point de vue clinique et qui sont survenues chez moins de 5 % des sujets d'après les données sur l'innocuité de 251 patientes ayant participé à un essai clinique

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

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

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

**Troubles cardiaques :** tachycardie supraventriculaire (0,39).

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

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

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

**Troubles rénaux :** insuffisance rénale (0,39).

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

**Troubles immunitaires :** hypersensibilité (1,20).

### **Cancer colorectal ou mammaire métastatique – Monothérapie**

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

La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est mentionnée entre parenthèses.

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

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

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

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

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

**Troubles oculaires :** anomalies de la vision, cataractes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

**Troubles endocriniens :** troubles cushingoïdes, hypothyroïdie, hirsutisme.

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

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

**Tableau 7 Anomalies des épreuves de laboratoire<sup>a</sup> – Capécitabine en monothérapie du cancer colorectal ou mammaire métastatique**

Paramètre <sup>a</sup>	Capécitabine à 1250 mg/m <sup>2</sup> 2 fois par jour en intermittence n = 949			
	Anomalie de grade 3 ou 4 (%)	Aggravation par rapport aux valeurs initiales, tous grades confondus (%)	Aggravation de 1 ou 2 grades par rapport aux valeurs initiales (%)	Aggravation de 3 ou 4 grades par rapport aux valeurs initiales (%)
Taux réduit d'hémoglobine	3,1	41,4	40,7	0,7
Taux réduit de neutrophiles	3,6	18,7	15,6	3,1
Taux réduit de granulocytes	0,2	1,9	1,7	0,2
Taux réduit de lymphocytes	44,4	58,2	53,1	5,1
Taux réduit de plaquettes	2,0	20,4	18,8	1,6
Taux accru de bilirubine	17,7	36,9	21,6	15,3
Taux accru d'ALT (SGPT)	0,5	16,7	16,3	0,4
Taux accru d'AST (SGOT)	1,1	25,1	24,8	0,3
Taux accru de créatinine sérique	0,5	9,8	9,4	0,4
Taux accru de phosphatase alcaline	3,5	27,2	27,2	0,0
Hyperglycémie	4,4	40,1	39,2	0,9

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

### **Manifestations indésirables survenues dans certaines populations de patients lors d'essais cliniques sur la capécitabine en monothérapie dans le cancer métastatique**

**Personnes âgées :** Parmi les 21 patients de 80 ans et plus atteints de cancer colorectal ou mammaire métastatique qui ont reçu de la capécitabine en monothérapie (n = 875), 6 patients (28,6 %), 3 patients (14,3 %) et 2 patients (9,5 %) ont présenté respectivement de la diarrhée, des nausées et des vomissements réversibles de grade 3 ou 4. Parmi les 496 patients de 60 à 79 ans,

la fréquence d'effets toxiques gastro-intestinaux était semblable à celle de la population générale. La fréquence de syndrome palmoplantaire était plus élevée chez les sujets de 70 à 79 ans (22 %).

**Hyperbilirubinémie :** Chez les 875 patients atteints de cancer colorectal ou mammaire métastatique ayant reçu au moins 2 500 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos d'une semaine, une hyperbilirubinémie de grade 3 est survenue chez 133 patients (15,2 %) et une hyperbilirubinémie de grade 4, chez 34 patients (3,9 %). Une hyperbilirubinémie de grades 3 ou 4 est survenue chez 22,8 % des 566 patients ayant des métastases hépatiques et chez 12,3 % des 309 patients sans métastase hépatique au début de l'étude. Dans le groupe des 167 patients ayant une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4, on a également noté une hausse de la phosphatase alcaline après le début de l'étude (grades 1 à 4 sans hausse au début de l'étude) chez 31 patients (18,6 %). En outre, on a noté une hausse des transaminases hépatiques à n'importe quel moment après le début de l'étude chez 46 patients (27,5 %) (ces hausses n'étaient pas nécessairement concomitantes). Il y avait présence de métastases hépatiques au début de l'étude chez la majorité de ces patients, soit 20 (64,5 %) et 33 (71,7 %) patients. De plus, tant avant qu'après le début de l'étude, 96 (57,5 %) et 59 (35,3 %) des 167 patients ont présenté une hausse (de grades 1 à 4) de la phosphatase alcaline ou des transaminases, respectivement. Les hausses de la phosphatase alcaline ou des transaminases étaient de grade 3 ou 4 chez seulement 13 (7,8 %) et 5 (3,0 %) patients.

### **Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament**

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

**Tableau 8 Réactions indésirables rapportées après la commercialisation**

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

**Sorivudine et analogues<sup>7</sup>** : Une interaction cliniquement importante entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite; elle provient de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la sorivudine. Cette interaction menant à une augmentation de la toxicité de la fluoropyrimidine est potentiellement mortelle. De ce fait, la capécitabine ne doit pas être administrée en concomitance avec la sorivudine ni aucun de ses analogues chimiquement apparentés, comme la brivudine. Avant d'entreprendre un traitement par la capécitabine, attendre au moins 4 semaines après la fin du traitement par la sorivudine, ou par tout analogue qui lui est chimiquement apparenté, telle la brivudine.

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

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

**Substrats de l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>** : L'interaction entre la capécitabine et d'autres médicaments biotransformés par l'isoenzyme CYP2C9 n'a pas fait l'objet d'une étude formelle. La prudence est de mise quand TEVA-CAPECITABINE est administré de façon concomitante avec l'un de ces médicaments qui sont métabolisés par le cytochrome P<sub>450</sub> 2C9 tels que la warfarine ou la phénytoïne. Il convient d'observer étroitement la réponse anticoagulante (INR ou temps de prothrombine) et d'ajuster la dose d'anticoagulant en conséquence chez les patients recevant TEVA-CAPECITABINE et un traitement anticoagulant à base de dérivé de coumarine par voie orale.

---

<sup>7</sup> La commercialisation de la sorivudine et de ses analogues chimiques, telle la brivudine, n'est pas autorisée au Canada.

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

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

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

### **Interactions médicament-aliment**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

**Monothérapie :** La posologie de TEVA-CAPECITABINE recommandée est de 1250 mg/m<sup>2</sup>, pris deux fois par jour (matin et soir, pour un total quotidien de 2500 mg/m<sup>2</sup>), pendant 14 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours.

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

### **Cancer colorectal, association avec l'oxaliplatine**

En association avec l'oxaliplatine, la posologie de TEVA-CAPECITABINE recommandée est de 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours. La première dose de TEVA-CAPECITABINE est administrée le soir du jour 1 tandis que la dernière dose est administrée le matin du jour 15. Toutes les 3 semaines, l'oxaliplatine est administré à raison de 130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 2 heures.

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

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

En association le docetaxel, la posologie de TEVA-CAPECITABINE recommandée est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivis d'une période de repos de 7 jours et administrés avec 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES**, Cancer du sein). Une prémédication conforme à la monographie du docetaxel doit être commencée avant l'administration du docetaxel chez les patientes le recevant en association avec TEVA-CAPECITABINE.

### **Calcul de la dose**

La dose de TEVA-CAPECITABINE est calculée en fonction de la surface corporelle. Les tableaux 9 et 10 donnent des exemples de calcul de la dose standard ou réduite de TEVA-CAPECITABINE pour une dose initiale de 1250 ou 1000 mg/m<sup>2</sup>.

**Tableau 9** Calcul de la dose standard ou réduite de TEVA-CAPECITABINE en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1250 mg/m<sup>2</sup>

Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Dose de 1250 mg/m <sup>2</sup> (deux fois par jour)				
	Dose standard	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %)	Dose réduite (50 %)
	1250 mg/m <sup>2</sup>			950 mg/m <sup>2</sup>	625 mg/m <sup>2</sup>
	Dose par administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

**Tableau 10** Calcul de la dose standard ou réduite de TEVA-CAPECITABINE en fonction de la surface corporelle pour une dose initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup>

Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Dose de 1000 mg/m <sup>2</sup> (deux fois par jour)				
	Dose standard	Nombre de comprimés à 150 mg et à 500 mg par administration (prise le matin et le soir)		Dose réduite (75 %)	Dose réduite (50 %)
	1000 mg/m <sup>2</sup>			750 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>
	Dose par administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

### **Lignes directrices d'ajustement posologique**

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

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

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

**Tableau 11 Ajustement posologique recommandé durant l'administration de TEVA-CAPECITABINE**

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

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

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

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

**Traitement d'association :** Les ajustements posologiques nécessaires en présence de toxicité lorsque TEVA-CAPECITABINE est associé à d'autres agents doivent se conformer aux

directives du tableau 11 ci-dessus, pour ce qui est de TEVA-CAPECITABINE, ainsi qu'à la monographie de tout autre agent concerné.

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

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

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

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

### **Ajustement de la posologie initiale dans les cas particuliers**

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

**Insuffisance rénale :** Il est recommandé d'instaurer le traitement à 75 % de la dose initiale de 1250 mg/m<sup>2</sup> chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine calculée de 30 à 50 mL/min [formule de Cockcroft et Gault]) d'après les données pharmacocinétiques et les données sur l'innocuité (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** : Pharmacocinétique, Insuffisance rénale et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans les cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée de 51 à 80 mL/min), inutile d'ajuster la posologie initiale. Ne pas administrer TEVA-CAPECITABINE dans les cas d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Surveiller attentivement le patient et arrêter rapidement le traitement si une manifestation de grades 2, 3 ou 4 survient, puis ajuster la posologie conformément aux tableaux ci-dessus. Si la clairance de la créatinine calculée baisse sous le seuil des 30 mL/min au cours du traitement, arrêter l'administration de TEVA-CAPECITABINE. L'ajustement recommandé pour l'insuffisance rénale modérée s'applique aussi bien à la monothérapie qu'au traitement d'association. Pour le calcul de la dose, voir le tableau 9.

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



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

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

## **SURDOSAGE**

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

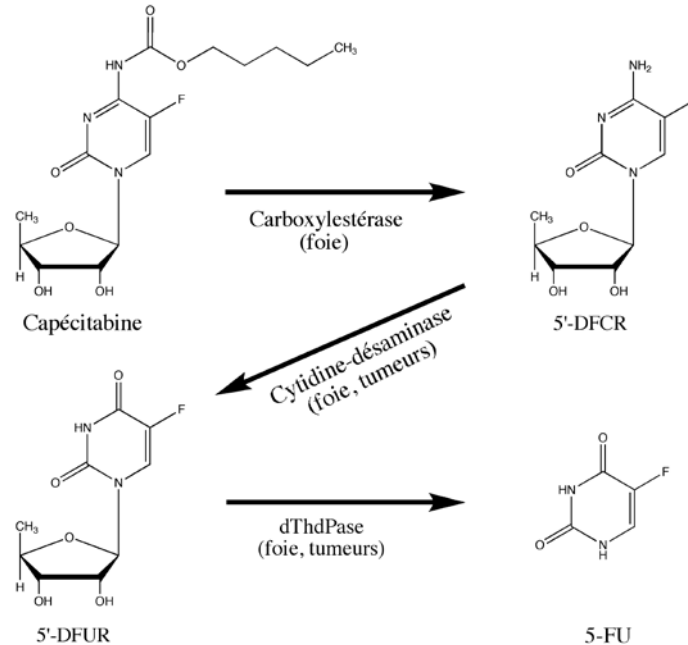
### **Mode d'action**

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

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

**Bioactivation** : La capécitabine est absorbée sous forme inchangée par le tube digestif. Elle est principalement métabolisée par la carboxylestérase hépatique de 60 kDa en 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR), qui est alors convertie en 5'-DFUR par la cytidine-désaminase, située principalement dans le foie et le tissu tumoral. La biotransformation de la 5'-DFUR en un agent ayant une action pharmacologique, le 5-FU, se produit principalement dans la tumeur. L'enzyme intervenant dans cette biotransformation est la thymidine-phosphorylase (dThdPase). Elle se trouve à des concentrations particulièrement élevées dans les tissus tumoraux, par comparaison aux tissus normaux (voir la figure suivante

pour la voie métabolique de la capécitabine). Les tissus hépatiques sains comportent aussi des concentrations relativement élevées de dThdPase. Dans des modèles de xénotransgreffe de cancer humain, la capécitabine et le docetaxel ont présenté une synergie, qui dépend peut-être de la régulation positive de la thymidine-phosphorylase par le docetaxel.



## Pharmacocinétique

**Paramètres pharmacocinétiques :** Le tableau 12 montre les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine, de la 5'-DFCR, de la 5'-DFUR et du 5-FU dans le plasma, à l'état d'équilibre (jour 14), après l'administration de la dose recommandée (1255 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour) à 8 cancéreux. Les pics plasmatiques de concentration de médicament intact, de 5'-DFCR, de 5'-DFUR et de 5-FU sont atteints rapidement. Puis, les concentrations diminuent; toutes ces substances ont une courte demi-vie.

**Tableau 12** Description statistique de l'estimation des paramètres pharmacocinétiques au 14<sup>e</sup> jour après l'administration de capécitabine (1255 mg/m<sup>2</sup>) chez 8 patients cancéreux

Paramètre	Capécitabine	5'DFCR	5'DFUR	5-FU	FUH <sub>2</sub>	FBAL
<b>C<sub>max</sub></b> (mcg/mL)	3,99 (56 %)	1,71 (236 %)	9,37 (94 %)	0,709 (87 %)	0,442 (103 %)	5,32 (26 %)
<b>T<sub>max</sub></b> (h)	1,50 (0,78 – 2,17)	2,00 (0,78 – 4,08)	2,00 (1,28 – 4,08)	2,00 (1,28 – 4,08)	2,28 (2,00 – 4,08)	3,34 (3,00 – 5,58)
<b>ASC<sub>0-t</sub></b> (mcg•h/mL)	7,29 (32 %)	3,97 (175 %)	19,9 (57 %)	1,62 (62 %)	1,20 (153 %)	30,0 (20 %)
<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> (mcg•h/mL)	7,40 (34 %)	5,21 (140 %)	21,7 (63 %)	1,63 (74 %)	2,15 (67 %)	35,2 (27 %)
<b>t<sub>1/2</sub></b>	0,85	1,11	0,66	0,76	1,14	3,23

Paramètre	Capécitabine	5'DFCR	5'DFUR	5-FU	FUH <sub>2</sub>	FBAL
(h)	(88 %)	(80 %)	(17 %)	(25 %)	(26 %)	(40 %)

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

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

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

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

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

**Pharmacocinétique dans les tumeurs colorectales et dans le tissu sain adjacent :** Après l'administration de capécitabine par voie orale (1255 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 5 à 7 jours) chez des patients ayant un cancer colorectal, les concentrations de 5-FU étaient

significativement plus élevées (ratio des moyennes géométriques de 2,5; intervalle de confiance [IC] de 1,5 à 4,1) dans la tumeur primitive que dans le tissu sain adjacent et dans le plasma (ratio des moyennes géométriques de 14).

### **Populations et états pathologiques particuliers**

Une analyse pharmacocinétique a été effectuée après le traitement par la capécitabine sur une population de 505 patients atteints de cancer colorectal métastatique et ayant reçu 2500 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine. Le sexe, la race, la présence ou l'absence de métastase hépatique au départ, l'indice de Karnofsky, ainsi que les taux sériques de bilirubine totale, d'albumine, d'AST et d'ALT n'ont pas eu d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de la 5'-DFUR, du 5-FU et de la FBAL.

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

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

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

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

**Insuffisance rénale :** D'après une analyse pharmacocinétique effectuée sur des patients cancéreux ayant une insuffisance rénale légère ou grave, il ne semble pas que la clairance de la créatinine ait un effet sur la pharmacocinétique du médicament intact et du 5-FU. On a observé que la clairance de la créatinine influait sur l'exposition systémique à la 5'-DFUR (augmentation

de 35 % de l'ASC pour une diminution de 50 % de la clairance de la créatinine) et à la FBAL (augmentation de 114 % de l'ASC pour une diminution de 50 % de la clairance de la créatinine). La FBAL est un métabolite dépourvu d'activité antiproliférative, et la 5'-DFUR est le précurseur direct du 5-FU.

Comme on l'a observé avec le 5-FU, la fréquence de manifestations indésirables de grade 3 ou 4 est plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

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

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

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

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

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition**

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

### **Formes pharmaceutiques**

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

TEVA-CAPECITABINE à 150 mg : Comprimés pelliculés biconvexes de forme ovale et de couleur pêche pâle portant les inscriptions « C » d'un côté et « 150 » de l'autre, offerts en flacons de PEHD contenant 60 comprimés et un agent dessiccateur ainsi qu'en boîtes de 6 plaquettes alvéolées contenant 10 comprimés chacune.

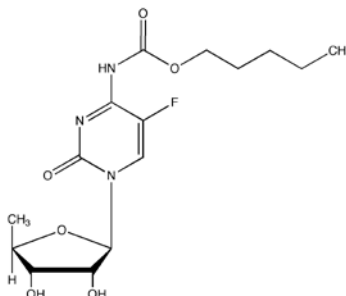
TEVA-CAPECITABINE à 500 mg : Comprimés pelliculés biconvexes de forme ovale et de couleur pêche pâle portant les inscriptions « C » d'un côté et « 500 » de l'autre, offerts en flacons de PEHD contenant 120 comprimés et un agent dessiccateur ainsi qu'en boîtes de 12 plaquettes alvéolées contenant 10 comprimés chacune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	capécitabine
Dénomination chimique :	5'-désoxy-5-fluoro-N-[(pentyloxy)carbonyl]-cytidine
ou	Ester pentylique de l'acide [1-(5-désoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl]carbamique
ou	1-(5-Désoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate de pentyne
Formule moléculaire :	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Poids moléculaire :	359,49 g/mol
Formule développée :	



#### Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	Poudre cristalline blanche à blanc cassé
Solubilité aqueuse :	2,6 g/100 mL
pKa :	8,8 (déterminé en milieu aqueux par titrage avec une solution de KOH 0,1 N sous courant d'azote)
Coefficient de partage :	log Poctanol/tampon : 4,4 – 0,98 (de pH 5,0 à pH 9,5)
Point de fusion :	Décomposition à 120 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives *in vivo*

#### Comprimés TEVA-CAPECITABINE à 150 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimé de capécitabine à 150 mg — TEVA-CAPECITABINE et XELODA® (*EU product*, Roche Pharma AG, Allemagne) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée au cours de laquelle des patients adultes de sexe féminin et de sexe masculin (n = 70) atteints d'un cancer ont reçu une dose postprandiale unique de 13 comprimés.

Capécitabine (13 × 150 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	7866 9096 (61,20 %)	8004 9305 (64,31 %)	98,34	95,36 % – 101,41 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	8289 9488 (58,38 %)	8348 9647 (62,90 %)	98,92	96,00 % – 101,93 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4933 6290 (83,37 %)	4879 6482 (94,83 %)	101,44	93,16 % – 110,45 %
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,43 (42,48 %)	1,71 (60,71 %)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	0,739 (60,91 %)	0,24 (50,54 %)		

\* Comprimés Teva-Capécitabine à 150 mg fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

† Comprimés XELODA® à 150 mg, Roche Pharma AG, achetés en Allemagne (*EU product*, Roche Pharma AG, Allemagne).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.



## Comprimés TEVA-CAPECITABINE à 500 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimé de capécitabine à 500 mg — TEVA-CAPECITABINE et XELODA<sup>®</sup> (EU product, Roche Pharma AG, Allemagne) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée au cours de laquelle des patients adultes de sexe féminin et de sexe masculin (n = 70) atteints d'un cancer ont reçu une dose postprandiale unique de 4 comprimés.

Capécitabine (4 × 500 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	6709 7406 (49,56 %)	6537 7139 (46,76 %)	102,46	99,02 % – 106,02 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	6860 7539 (48,78 %)	6756 7366 (46,34 %)	102,03	98,82 % – 105,34 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4674 5777 (78,71 %)	4318 5235 (74,43 %)	108,38	100,04 % – 117,42 %
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,50 (74,54 %)	1,73 (51,41 %)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	0,618 (37,12 %)	0,620 (50,32 %)		

\* Comprimés Teva-Capécitabine à 500 mg fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

<sup>†</sup> Comprimés XELODA<sup>®</sup> à 500 mg, Roche Pharma AG, achetés en Allemagne (EU product, Roche Pharma AG, Allemagne).

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Dans une étude de phase I sur la capécitabine, la dose maximale tolérée en monothérapie pour le traitement de tumeurs solides était de 3000 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 2 semaines, suivie d'une période de repos d'une semaine. Les manifestations de toxicité limitant la dose étaient la diarrhée et la leucopénie.

## **Cancer colorectal**

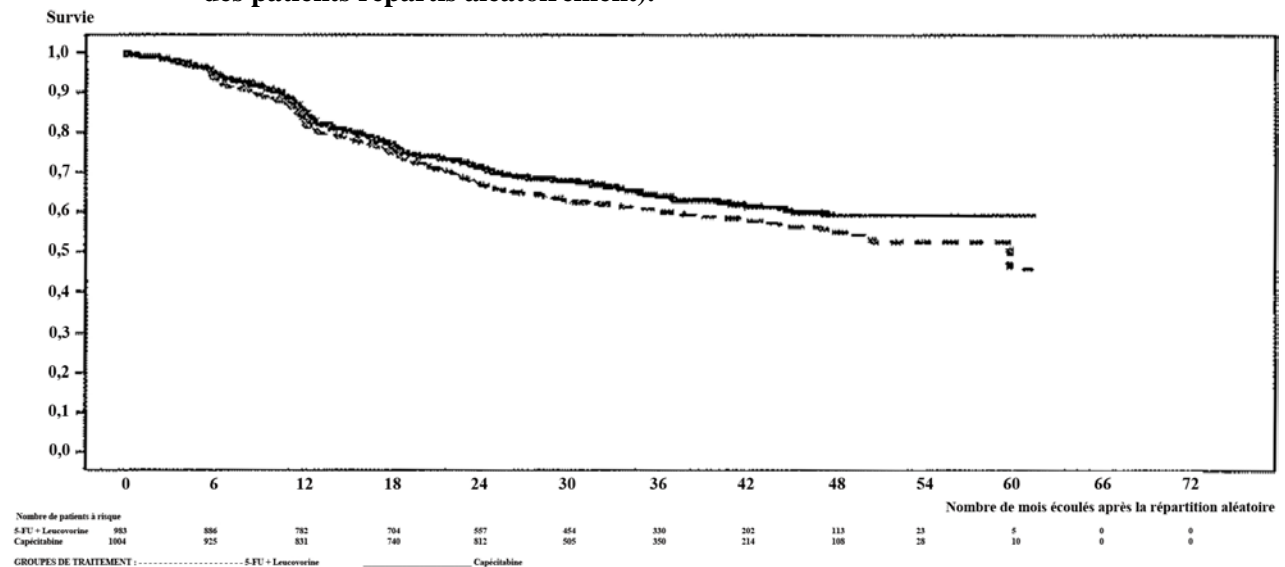
### **Traitement adjuvant du cancer du côlon**

Les données appuyant l'emploi de la capécitabine en traitement adjuvant chez des patients atteints de cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes) sont tirées d'un essai clinique de non infériorité de phase III, ouvert, multicentrique, randomisé et contrôlé, mené auprès de tels patients (étude X ACT : M660001). Dans le cadre de cet essai, 1987 patients ont été randomisés pour recevoir de la capécitabine en monothérapie (1250 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 2 semaines, suivi d'une période de repos d'une semaine, en cycles de 3 semaines, pendant

24 semaines) (n = 1004) ou le 5-FU et la leucovorine (protocole Mayo : 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine i.v. suivi de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus i.v. aux jours 1 à 5, tous les 28 jours, pendant 24 semaines) (n = 983). Quoique le groupe témoin de cet essai ait reçu le 5-FU en bolus, la supériorité de l'administration du 5-FU en perfusion par rapport au bolus a été démontrée.

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

**Figure 1** Estimation de la survie sans maladie selon la méthode de Kaplan-Meier (ensemble des patients répartis aléatoirement).



**Tableau 13 Efficacité de de la capécitabine p/r à le 5-FU/LV dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)**

Méthodologie	Médicament/posologie	N <sup>bre</sup> de patients participants Données démographiques	Résultats de l'analyse primaire - Suivi médian de 3,8 ans	Résultats de l'analyse mise à jour - Suivi médian de 6,9 ans
<p><b>ÉTUDE PIVOT DE PHASE III (étude X-ACT)</b></p> <p>randomisée, contrôlée, multicentrique</p> <p>Patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (stade C selon la classification de Dukes)</p>	<p>Capécitabine : 2500 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines pour un total de 8 cycles [24 semaines])</p>	<p>N = 1004 Âge (ans) – Médian : 62; extrêmes : 25-80 H/F : 542 (54 %) / 461 (46 %) Score ECOG : 0 : 849 (85 %) 1 : 152 (15 %) Atteinte ganglionnaire<sup>a</sup> : N1 : 695 (69 %) N2 : 305 (30 %) Autre : 4 (0,4 %)</p>	<p><b>Ensemble des patients randomisés :</b> Survie sans maladie RRI<sup>b</sup> = 0,87 (IC<sub>95</sub> % : 0,75-1,00); p<sup>c</sup> = 0,053</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 64 % 5-FU/LV - 61 %</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,84 (IC<sub>95</sub> % : 0,69-1,01; p<sup>c</sup> = 0,071)</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 81 % 5-FU/LV - 78 %</p> <p><b>PPP :</b> Survie sans maladie RRI<sup>b</sup> = 0,89 (IC<sub>95</sub> % : 0,76-1,04); p<sup>c</sup> = 0,157</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 65 % 5-FU/LV - 63 %</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,90 (IC<sub>95</sub> % : 0,73-1,10); p<sup>c</sup> = 0,298</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 83 % 5-FU/LV - 80 %</p>	<p><b>Ensemble des patients randomisés :</b> Survie sans maladie RRI<sup>b</sup> = 0,88 (IC<sub>95</sub> % : 0,77-1,01); p<sup>c</sup> = 0,068</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 60,8 % 5-FU/LV - 56,7%</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,86 (IC<sub>95</sub> % : 0,69-1,01; p<sup>c</sup> = 0,060)</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 71,4 % 5-FU/LV - 68,4 %</p> <p><b>PPP :</b> Survie sans maladie RRI<sup>b</sup> = 0,92 (IC<sub>95</sub> % : 0,80-1,06); p<sup>c</sup> = 0,2743</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 60,9 % 5-FU/LV - 58,4 %</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,93 (IC<sub>95</sub> % : 0,73-1,09); p<sup>c</sup> = 0,357</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 72 % 5-FU/LV - 70,5 %</p>
	<p>5-FU/leucovorine (LV) protocole Mayo – 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine IV suivis de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus IV les jours 1 à 5, tous les 28 jours (cycles de 4 semaines pour un total de 6 cycles [24 semaines])</p>	<p>N = 983 Âge (ans) – Médian : 63; extrêmes : 22-82 H/F : 532 (54 %) / 451 (46 %) Score ECOG : 0 : 830 (85 %) 1 : 147 (15 %) Atteinte ganglionnaire<sup>a</sup> : N1 : 694 (71 %) N2 : 288 (29 %) Autre : 1 (0,1 %)</p>	<p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 64 % 5-FU/LV - 61 %</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,84 (IC<sub>95</sub> % : 0,69-1,01; p<sup>c</sup> = 0,071)</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 81 % 5-FU/LV - 78 %</p> <p><b>PPP :</b> Survie sans maladie RRI<sup>b</sup> = 0,89 (IC<sub>95</sub> % : 0,76-1,04); p<sup>c</sup> = 0,157</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 65 % 5-FU/LV - 63 %</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,90 (IC<sub>95</sub> % : 0,73-1,10); p<sup>c</sup> = 0,298</p> <p>Survie sans maladie à 3 ans : capécitabine - 83 % 5-FU/LV - 80 %</p>	<p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 60,8 % 5-FU/LV - 56,7%</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,86 (IC<sub>95</sub> % : 0,69-1,01; p<sup>c</sup> = 0,060)</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 71,4 % 5-FU/LV - 68,4 %</p> <p><b>PPP :</b> Survie sans maladie RRI<sup>b</sup> = 0,92 (IC<sub>95</sub> % : 0,80-1,06); p<sup>c</sup> = 0,2743</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 60,9 % 5-FU/LV - 58,4 %</p> <p>Survie globale RRI<sup>b</sup> = 0,93 (IC<sub>95</sub> % : 0,73-1,09); p<sup>c</sup> = 0,357</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans : capécitabine - 72 % 5-FU/LV - 70,5 %</p>

a N1 : tumeur dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux; N2 : tumeur dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux.

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

c Test du  $\chi^2$  de Wald pour la différence entre la capécitabine et l'association 5-FU/LV.

## Cancer colorectal métastatique

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

**Tableau 14 Études cliniques sur le cancer colorectal métastatique – monothérapie**

Méthodologie Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits – données démographiques	Résultats
<p><b>ÉTUDES PIVOT DE PHASE III</b></p> <p><u>Étude 1</u></p> <p>- étude randomisée, contrôlée, multicentrique</p>	<p>- 2500 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</p> <p>- 5-FU/leucovorine (LV), protocole Mayo*</p>	<p>n = 302</p> <p>Âge (ans) Médian : 64 Extrêmes: 23 et 86</p> <p>H/F : 181 (60 %)/121 (40 %)</p> <p>Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100</p> <p>Côlon : 222 (74 %) Rectum : 79 (26 %)</p> <p>Radiothérapie antérieure : 52 (17 %)</p> <p>Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 84 (28 %)</p> <p>n = 303</p> <p>Âge (ans) Médian : 63 Extrêmes: 24 et 87</p> <p>H/F : 197 (65 %)/106 (35 %)</p> <p>Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100</p> <p>Côlon : 232 (77 %) Rectum : 70 (23 %)</p> <p>Radiothérapie antérieure : 62 (21 %)</p> <p>Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 110 (36 %)</p>	<p>- taux de réponse global : capécitabine - 21 % 5-FU/LV - 11 % (<math>p = 0,0014</math>)</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 128 jours 5-FU/LV – 131 jours (<math>p = 0,90</math>)</p> <p>- survie médiane : capécitabine – 380 jours 5-FU/LV – 407 jours (<math>p = 0,24</math>)</p>
<p><u>Étude 2</u></p> <p>- étude randomisée, contrôlée, multicentrique</p>	<p>- 2500 mg/m<sup>2</sup>/jour de capécitabine pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</p> <p>-5-FU/leucovorine (LV), protocole Mayo*</p>	<p>n = 301</p> <p>Âge (ans) Médian : 64 Extrêmes: 29 et 84</p> <p>H/F : 172 (57 %)/129 (43 %)</p> <p>Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100</p> <p>Côlon : 199 (66 %) Rectum : 101 (34 %)</p> <p>Radiothérapie antérieure : 42 (14 %)</p> <p>Traitement adjuvant antérieur par 5-FU : 56 (19 %)</p> <p>n = 301</p> <p>Âge (ans) Médian : 64 Extrêmes: 36 et 86</p> <p>H/F : 173 (57 %)/128 (43 %)</p> <p>Indice de Karnofsky Médian : 90 Extrêmes : 70 et 100</p> <p>Côlon : 196 (65 %) Rectum : 105 (35 %)</p> <p>Radiothérapie antérieure : 42 (14 %)</p> <p>Traitement adjuvant antérieur par 5-</p>	<p>- taux de réponse global : capécitabine – 21 % 5-FU/LV - 14 % (<math>p = 0,027</math>)</p> <p>- délai médian avant progression de la maladie : capécitabine – 137 jours 5-FU/LV – 131 jours (<math>p = 0,68</math>)</p> <p>- survie médiane : capécitabine – 404 jours 5-FU/LV –</p>

Méthodologie Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de patients inscrits – données démographiques	Résultats
		FU : 41 (14 %)	
<b>ÉTUDE DE PHASE II</b> - étude ouverte randomisée	- 1331 mg/m <sup>2</sup> /jour de capécitabine (traitement continu)	39	- taux de réponse objective : 22 %
	- 2510 mg/m <sup>2</sup> /jour de capécitabine (traitement intermittent)	34	25 %
	- 1657 mg/m <sup>2</sup> /jour de capécitabine et 60 mg/jour de leucovorine (traitement intermittent)	35	24 %
		Patients atteints de cancer colorectal métastatique et/ou avancé	

\* 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorine par voie i.v., suivis de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus i.v. du jour 1 au jour 5 tous les 28 jours

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

Comparativement à l'association 5-FU/LV, dans les deux études, on n'a noté aucune différence dans le délai avant la progression de la maladie ni dans le taux de survie.

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

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

**Tableau 15 Schémas thérapeutiques dans l'étude NO16967**

	Traitement	Posologie de départ	Calendrier
FOLFOX-4	Oxaliplatine	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 2 semaines
	Leucovorine	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
	5-fluoro-uracile	400 mg/m <sup>2</sup> en bolus i.v., 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 22 h	Bolus et perfusion i.v. de 5-fluoro-uracile, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines
XELOX	Oxaliplatine	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. pendant 2 h	Oxaliplatine le jour 1, toutes les 3 semaines

	Capécitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> par voie orale 2 f.p.j.	Capécitabine 2 f.p.j. par voie orale pendant 2 semaines (suivie de 1 semaine de repos)
--	--------------	--	--

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

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

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

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

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

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

### Cancer du sein

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

**La capécitabine en association avec le docetaxel :** La dose de capécitabine utilisée en association avec le docetaxel dans l'essai clinique de phase III reposait sur les résultats d'une étude de phase I au cours de laquelle diverses doses de docetaxel avaient été administrées toutes les 3 semaines en association avec un traitement intermittent par la capécitabine. Le schéma posologique de l'association a été choisi en fonction du profil de tolérabilité de l'administration de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines en association avec 1250 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine

2 fois par jour pendant 14 jours, toutes les 3 semaines. La dose approuvée de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines était le traitement du groupe témoin de l'étude de phase III.

Comme le montre le tableau 17, l'association de capécitabine et de docetaxel a entraîné une amélioration statistiquement significative du délai avant la progression de la maladie, de la survie globale et du taux de réponse objective comparativement à la monothérapie par la capécitabine. La qualité de vie liée à la santé (QdVLS) a été évaluée au moyen du questionnaire QLQ-C30 (version 2) et du module sur le cancer du sein (BR23) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC). La QdVLS était similaire dans les deux groupes de traitement. Environ 11 % des patientes sous association et 10 % des patientes sous monothérapie n'ont pas rempli de questionnaire sur la qualité de vie au moins une fois, ni au départ ni durant leur traitement.

**Tableau 17 Études cliniques sur le cancer du sein**

<b>Méthodologie Diagnostic</b>	<b>Médicament et posologie</b>	<b>Nombre de femmes inscrites</b>	<b>Résultats</b>
<b>ÉTUDE PIVOT — MONOTHÉRAPIE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- étude ouverte</li> <li>- femmes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique, ayant résisté à un traitement antérieur par le paclitaxel (77 % de cas de résistance; 23 % d'échec avec le paclitaxel; 41 % de cas de résistance, 26 % d'échec avec une anthracycline; 82 % ayant déjà reçu du 5-FU)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- capécitabine : 2510 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</li> </ul>	162 (135 cas de tumeurs mesurables)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-taux de réponse global (ITT, n = 135) : 20 % (IC<sub>95</sub> % : 13,6 % - 27,8 %); 3 réponses complètes</li> <li>-taux de réponse global (population standard, n = 117) : 23 % (durée minimale du traitement : 6 semaines)</li> <li>-durée médiane de la réponse : 241 jours</li> <li>-période médiane avant la progression : 93 jours</li> <li>-survie médiane : 384 jours</li> <li>-bienfaits cliniques : réponse positive chez 29 patientes (20 %), 45 patientes stables (31 %). Chez 51 patientes dont la douleur était d'au moins 20 mm (échelle visuelle analogue), 24 (47 %) réponses positives dans l'intensité de la douleur (baisse d'au moins 50 %)</li> </ul>
<b>ÉTUDE DE SOUTIEN — MONOTHÉRAPIE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- étude ouverte, randomisation, groupes parallèles</li> <li>- femmes de 55 ans ou plus ayant un cancer du sein avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieurement (à part un traitement adjuvant)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- capécitabine : 2510 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines)</li> <li>- CMF : cyclophosphamide (Cytoxan), méthotrexate, 5-FU à 600/40/600 mg/m<sup>2</sup> IV</li> </ul>	95	<ul style="list-style-type: none"> <li>-taux de réponse à la capécitabine : 25 % (IC<sub>95</sub> % : 14 % - 37 %)</li> <li>-taux de réponse au CMF : 16 % (IC<sub>95</sub> % : 5 % - 33 %)</li> <li>-période médiane avant la progression : capécitabine - 132 jours; CMF - 94 jours</li> </ul>

Méthodologie Diagnostic	Médicament et posologie	Nombre de femmes inscrites	Résultats
	toutes les 3 semaines		
- étude ouverte, randomisée, groupes parallèles  - femmes dont la maladie a progressé au cours des 12 mois suivant un traitement par une anthracycline	- capécitabine : 1331 mg/m <sup>2</sup> /jour (traitement continu) pendant 6 semaines  - capécitabine : 2510 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos (cycles de 3 semaines) (traitement intermittent)  - paclitaxel : 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	44	-taux de réponse à la capécitabine : (traitement intermittent) : 36 % (IC <sub>95</sub> % : 17 % - 59 %); 3 réponses complètes  -taux de réponse au paclitaxel : 21 % (IC <sub>95</sub> % : 6 % - 46 %).  -période médiane avant la progression : capécitabine - 92 jours; paclitaxel – 95 jours
<b>ÉTUDE PIVOT — TRAITEMENT D'ASSOCIATION</b>			
- étude ouverte, randomisation, groupes parallèles  - femmes ayant un cancer du sein avancé ou métastatique, ayant résisté à un traitement contenant une anthracycline, ayant récidivé durant ou après un traitement contenant une anthracycline, ou ayant rechuté durant un traitement adjuvant contenant une anthracycline ou au cours des deux années suivantes	- capécitabine : 2500 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 2 semaines, puis 1 semaine de repos, en association avec 75 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel toutes les 3 semaines  - docetaxel : 100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	255          256	<u>Taux de réponse</u> Traitement d'association : 41,6 % Docetaxel seul : 29,7 % ( $p = 0,0058$ )  <u>Période avant la progression</u> Traitement d'association : 186 jours Docetaxel seul : 128 jours ( $p = 0,0001$ )  RRI : 0,643  <u>Survie globale</u> Traitement d'association : 442 jours Docetaxel seul : 352 jours ( $p = 0,0126$ )  RRI : 0,775

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

L'administration de doses pouvant atteindre 300 mg/kg (voie orale) à des souris et à des rats, et 30 mg/kg (voie intraveineuse) à des chiens anesthésiés n'a produit aucun effet pharmacodynamique biologiquement significatif sur les systèmes nerveux, cardio-vasculaire, respiratoire et digestif de ces mammifères. Aux doses les plus élevées (1000 mg/kg [voie orale] chez la souris et le rat; 100 mg/kg [voie intraveineuse] chez le chien), la capécitabine n'a causé que des altérations minimales dans les systèmes susmentionnés. Chez des singes cynomolgus anesthésiés, la perfusion intraveineuse de 10 et de 30 mg/kg de capécitabine n'a pas altéré les paramètres des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires. Toutefois, l'administration intraveineuse de 100 mg/kg a produit une hypotension légère et transitoire de même qu'une dépression de la fonction cardiaque. Ces effets n'étaient pas considérés comme alarmants.



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

### **Mode d'action**

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

### **Pharmacocinétique clinique**

Onze études auxquelles ont participé un total de 213 patients cancéreux portaient sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, à des posologies de 502 à 3514 mg/m<sup>2</sup>/jour. Les paramètres de la capécitabine, de la 5'-DFCR et de la 5'-DFUR, mesurés aux jours 1 et 14, étaient similaires. L'aire sous la courbe de concentrations (ASC) du 5-FU était de 30 % plus élevée au jour 14, mais n'a pas augmenté par la suite (jour 22). Aux doses thérapeutiques, la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites était proportionnelle à la dose, à l'exception du 5-FU. La demi-vie d'élimination de la capécitabine et du 5-FU était d'environ 45 minutes.

**Absorption :** L'absorption gastro-intestinale de la capécitabine et de ses métabolites (5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU) était rapide (médiane de 2 heures; intervalle de 0,5 à 5 heures). La capécitabine est largement absorbée,

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

indépendante de la concentration. La capécitabine se lie surtout à l'albumine humaine (à environ 35 %).

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

## **TOXICOLOGIE**

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

## Toxicité aiguë

Type d'étude	Espèce/Souch e	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg)	Durée des observations/ Voie d'administration	Dose maximale non létale	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Souris : Étude de courte durée	Souris/BDF1	5	250 375 500	14 jours IV	> 250 - < 375 mg/kg (mâles)  > 375 - < 500 mg/kg (femelles)	<u>Dose élevée</u> : Décès de 3 mâles et de 2 femelles. ↓ transitoire de l'activité motrice spontanée immédiatement après l'administration de la dose et dans l'heure qui a suivi.  <u>Dose intermédiaire</u> : Décès de 1 mâle. ↓ transitoire de l'activité motrice spontanée immédiatement après l'administration de la dose et dans l'heure qui a suivi.  <u>Dose faible</u> : Aucun effet indésirable observé.
Souris : Étude de courte durée	Souris/BDF1	5	1000 2000	14 jours PO (gavage)	> 2000 mg/kg (dose limite)	<u>Doses faible et élevée</u> : ↓ transitoire de l'activité motrice spontanée à partir de 15 minutes après l'administration de la dose jusqu'à 1 heure (1000 mg/kg) ou de 2 à 4 heures après (2000 mg/kg) (↓ de la fréquence respiratoire et prostration à la dose élevée seulement.) Chez les mâles, ↓ transitoire de la consommation alimentaire le jour de l'administration.
Rat : Étude de courte durée	Rat/(SD-Slc)	5	1000 2000	14 jours  PO (gavage)	> 2000 mg/kg (dose limite)	<u>Dose faible</u> : ↓ de l'activité motrice spontanée et relâchement musculaire (1 femelle) 15-30 minutes après l'administration de la dose.  <u>Dose élevée</u> : ↓ de l'activité motrice spontanée, relâchement musculaire et immobilité chez les deux sexes, légère salivation chez 1 femelle, 15 minutes à 4 heures après l'administration de la dose.
Singe : Étude à doses croissantes	Singe/Macaqu e de Buffon	2 mâles seulement	500 1000 2000 <sup>1</sup>	14 jours après la dernière dose PO (nasogastrique)	> 2000 mg/kg (dose limite)	<u>Dose faible</u> : Vomissements dans les 15 minutes suivant l'administration de la dose; selles molles ou diarrhée chez un singe, le lendemain.  <u>Dose intermédiaire</u> : Vomissements 1,5 ou 6 heures après l'administration de la dose; selles molles ou diarrhée chez un singe 6 heures après.  <u>Dose élevée</u> : Vomissements dans les 15 minutes suivant l'administration de la dose; salivation immédiatement après; selles molles ou diarrhée durant environ 1 semaine après l'administration de la dose.

<sup>1</sup> Jour 1 : 500 mg/kg; jour 4 : 1000 mg/kg; jour 7 : 2000 mg/kg.

## Études sur la toxicité subchronique et chronique (emploi à long terme)

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Souris : Étude de 4 semaines	Souris/BDF1	6	0 198 395 791	4 semaines PO (gavage)	<u>Doses intermédiaire et élevée</u> : Légère anémie, ↑ (légère) de l'azote uréique du sang; ↑ (légère) du poids de la rate; hypertrophie nucléaire et dégénérescence des cellules des cryptes de l'intestin, ↑ de l'hématopoïèse extramédullaire, splénique.  <u>Dose élevée</u> : ↓ (légère) des mononucléaires; ↓ (légère) du poids du thymus; légère atrophie du thymus et de la rate, dégénérescence des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse.
Souris : Étude de 13 semaines	Souris/BDF1	151 <sup>1</sup>	0 198 395 791/593 <sup>2</sup>	13 semaines + 4 semaines de récupération PO (gavage)	<u>Doses intermédiaire et élevée</u> : ↓ des érythrocytes, ↑ du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, des plaquettes; ↑ du poids de la rate, ↓ du poids des ovaires; hématopoïèse extramédullaire, splénique; augmentation de la proportion de myélocytes neutrophiles et dégénérescence des érythroblastes dans la moelle osseuse; altérations des organes reproducteurs des femelles; régression du tractus gastro-intestinal.  <u>Dose élevée</u> : Mortalité (11/30); ↓ du poids corporel, de la consommation alimentaire; émaciation, ↓ de l'activité motrice spontanée, selles molles; ↓ de l'hématocrite, de l'hémoglobine, des mononucléaires; ↓ du poids des testicules et des épидидymes; atrophie du thymus et des follicules des ganglions lymphatiques, ↓ des érythroblastes de la moelle osseuse, altération des organes reproducteurs chez les mâles. Mortes ou moribondes, les souris sacrifiées présentaient aussi les symptômes suivants : hyposthénie, hypothermie, bradypnée ou convulsions; ↓ des leucocytes, ↑ des réticulocytes; ↓ du poids du thymus & de l'utérus, ↑ du poids relatif des surrénales; atrophie de l'épiderme, des glandes sébacées et des follicules pileux.  <u>Période de récupération après la dose élevée</u> : ↑ des plaquettes, des réticulocytes, des mononucléaires; hypertrophie et augmentation du poids de la rate; hématopoïèse extramédullaire, splénique; ↑ des myélocytes neutrophiles dans la moelle osseuse.
Rat : Étude de 4 semaines	Rat/(SD-Slc)	5	0 179,5 359 538,5	4 semaines PO (gavage)	<u>Dose élevée</u> : Légère ↓ du gain pondéral et de la consommation alimentaire (mâles); légère dégénérescence des cellules des cryptes anales (rectum).
Rat : Étude de 26 semaines	Rat/(SD-Slc)	20	0 179,5 359 538,5	26 semaines PO (gavage)	<u>Doses élevée et intermédiaire</u> : ↓ du gain pondéral et de la consommation alimentaire (mâles); ↑ de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, du volume globulaire moyen (très légère), ↓ des protéines sériques totales (très légère/mâles); protéinurie  <u>Dose élevée</u> : (mâles seulement) ↓ des érythrocytes (très légère); ↓ du volume et ↑ (légère) de la densité urinaires; légères altérations histopathologiques dans le rectum (dégénérescence des cryptes, dilatation de la lumière glandulaire, hypertrophie nucléaire des cellules des cryptes ou des cellules épithéliales)

<sup>1</sup> 10 durant les 13 semaines de traitement, 5 pendant la période de récupération.

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

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Singe : Étude de 4 semaines/Toxicocinétique	Singe/Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	3 (Dose élevée : mâles seulement)	0 35,9 179,5 359	4 semaines PO (gavage)	<u>Dose intermédiaire</u> : Diminution des valvules conniventes duodénales et iléales. <u>Doses intermédiaire et élevée</u> : Selles molles; diarrhée; ↓ du poids corporel et de la consommation alimentaire; ↓ des leucocytes, des mononucléaires; ↓ du poids du thymus; altérations gastro-intestinales (dilatation de la lumière glandulaire, hypertrophie nucléaire des cellules des cryptes et des cellules épithéliales de l'intestin, atrophie des glandes), atrophie des cellules acineuses du pancréas, atrophie des follicules lymphoïdes des ganglions lymphatiques, de la rate et des amygdales; atrophie du thymus; hypoplasie des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse; atrophie des cellules acineuses des glandes salivaires. <u>Dose élevée</u> : Mortalité – 2 mâles ont été sacrifiés moribonds; vomissements; de plus, les 2 mâles sacrifiés moribonds présentaient les symptômes suivants : diminution de l'activité motrice spontanée, émaciation, hypothermie, décubitus latéral, démarche chancelante; atrophie des muqueuses et des glandes; élargissement de la lumière des glandes; hypertrophie nucléaire des cellules muqueuses épithéliales et des cellules des cryptes de l'estomac et de l'intestin grêle; atrophie de la muqueuse de la langue et de l'œsophage; dégénérescence et hypertrophie des cellules corticales et hémorragie du cortex surrénalien.
Singe : Étude de 13 semaines/Toxicocinétique	Singe/Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	4	0 54 108 215/162 <sup>1</sup>	13 semaines + 4 semaines de récupération  PO (gavage)	<u>Doses intermédiaire et élevée</u> : Selles molles; ↓ des érythrocytes, des leucocytes, de l'hématocrite, de l'hémoglobine; rate et thymus de petite taille; atrophie des follicules lymphoïdes de la rate; diminution des lymphocytes dans le cortex du thymus. <u>Dose élevée</u> : Mortalité – décès de 1 mâle; 1 femelle sacrifiée moribonde; ↓ de la consommation alimentaire; ↓ du poids du thymus et de la rate; atrophie des follicules lymphoïdes des amygdales.  De plus, les singes qui sont morts ou qui ont été sacrifiés moribonds présentaient les symptômes suivants : perte d'appétit, diarrhée, démarche chancelante, vomissements, décubitus ventral, ↓ de l'activité motrice spontanée, émaciation, hypothermie, pâleur de la muqueuse buccale, ↓ du poids, ↓ des mononucléaires, ↑ des plaquettes, ↑ du poids et hypertrophie des surrénales; ↓ du tissu adipeux, atrophie du thymus, dégénérescence régressive du tractus gastro-intestinal, des organes lymphatiques et hématopoïétiques.  Aucune observation après la période de récupération.

<sup>1</sup> Jours 0-31 : 215 mg/kg/jour; jours 32-34 : interruption du traitement; jours 35-90 : 162 mg/kg/jour.

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Singe : Étude de 26 semaines	Singe/Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	3	0 18 54 144	26 semaines PO (gavage)	<p><u>Dose élevée</u> : Mortalité (1 femelle sacrifiée moribonde); selles molles; ↓ des leucocytes (neutrophiles segmentés, lymphocytes), des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; atrophie du thymus et des follicules lymphoïdes de la rate.</p> <p>De plus, la femelle sacrifiée moribonde présentait les symptômes suivants : diarrhée; ↓ de l'activité motrice spontanée; perte d'appétit; pâleur de la muqueuse buccale; émaciation; décubitus ventral; hypothermie; bradypnée; ↓ du poids et diminution de la consommation alimentaire; ↓ des mononucléaires; ↑ relative des lymphocytes; ↓ du : cholestérol total, glucose, Ca, Na, K, Cl; ↑ de : créatinine, azote uréique du sang, α<sub>1</sub>-globuline; hypertrophie des surrénales; thymus de petite taille; selles liquides dans le côlon, absence de contenu dans l'intestin grêle et l'estomac; ↓ du poids absolu du cœur, du foie, des reins, du thymus; ↑ du poids relatif du cerveau, des poumons, des surrénales; altérations histopathologiques de l'appareil digestif (dégénérescence ou hyperplasie épithéliale de la muqueuse, hyperplasie de la musculaire muqueuse, fibroplasie de la sous-muqueuse, aplatissement ou fusionnement des villosités); atrophie des follicules lymphoïdes de la rate; atrophie du thymus; déplétion lymphocytaire des ganglions lymphatiques mésentériques; hypocellularité de la moelle osseuse; hypoplasie de l'épithélium pavimenteux : de la peau, des glandes mammaires, de la langue, de l'œsophage, du vagin; atrophie des follicules pileux de la peau; dégranulation des cellules acineuses du pancréas (les îlots du pancréas n'étaient pas touchés).</p>
Singe : Étude de 52 semaines/Toxicocinétique	Singe/Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	4	0 36 72 108	52 semaines PO (gavage)	<p><u>Tous les groupes traités</u> : Augmentation dose-dépendante de la salivation après l'administration de la dose, légère ↓ des leucocytes, déviation dose-dépendante à gauche de la formule d'Arneth.</p> <p><u>Dose élevée</u> : Régurgitation, ↓ du poids relatif du thymus (minime) avec ↓ des lymphocytes du cortex, prolifération des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse.</p>

## Étude sur le pouvoir carcinogène

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Souris : Étude de 24 mois sur le pouvoir carcinogène	Souris/BDF1	50/sexe/groupe	0 – Témoin -1 0 – Témoin -2 30, 60, 90	24 mois  PO (mélange alimentaire)	<u>Dose faible</u> : ↑ du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine (femelles seulement)  <u>Dose intermédiaire</u> : ↑ du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, ↓ des érythrocytes, ↓ du poids des testicules  <u>Dose élevée</u> : ↓ des érythrocytes, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, ↑ du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, des plaquettes, ↓ du poids du thymus et des testicules (mâles seulement)  Absence de signe de potentiel oncogène.

## Études sur le pouvoir mutagène et génotoxique

Type d'étude	Système	Concentration de capécitabine évaluée	Durée de l'exposition	Génotoxicité et autres observations
Mutations géniques dans des cellules bactériennes (étude exploratoire)	Test de Ames : méthode standard sur plaque avec les souches TA98 et TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i> , avec ou sans activation métabolique (mélange S9)	4 à 1000 mcg/plaque	48 h	Absence de signe d'activité mutagène, avec ou sans activation métabolique.
Test de mutations géniques dans des cellules mammaliennes en culture	Cellules pulmonaires V79/HPRT du hamster chinois, avec ou sans activation métabolique	100 à 4000 mcg/mL (sans activation métabolique) 100 à 5000 mcg/mL (avec activation métabolique)	16 h (sans activation métabolique) 5 h (avec activation métabolique)	Absence de signe d'activité mutagène, avec ou sans activation métabolique. <u>Cytotoxicité</u> Viabilité cellulaire relative : 42 % – 51 % à 4000 mcg/mL sans activation métabolique. 50 % – 92 % à 5000 mcg/mL avec activation métabolique.
Aberrations chromosomiques ( <i>in vitro</i> )	Lymphocytes humains du sang périphérique, avec ou sans activation métabolique	50 à 500 mcg/mL (sans activation métabolique)  250 à 3600 mcg/mL (avec activation métabolique)	24 et 48 h (sans activation métabolique)  3 h (avec activation métabolique)	<u>Sans activation métabolique :</u> Clastogène et cytotoxique à 250 et 500 mcg/mL.  <u>Avec activation métabolique :</u> Non clastogène ni cytotoxique.
Aberrations chromosomiques ( <i>in vivo</i> )	Test des micronoyaux chez la souris  Souche : Fullinsdorf Moro Albino	<u>Dose orale (mg/kg)</u> 500 1000 2000	<u>Après la dose</u> 24 h 24 h 24 et 48 h	Absence d'augmentation statistiquement significative de la fréquence d'érythrocytes polychromatiques micronucléés à tous les prélèvements. Absence de signe de toxicité dans les cellules de la moelle osseuse.



## Études sur la reproduction et la tératologie

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Souris : Étude sur la fécondité	Souris/BDF1	24	0 190 380 760	<u>Mâles</u> : 28 jours avant, jusqu'à la confirmation de la conception <u>Femelles</u> : 14 jours avant et pendant l'accouplement, jusqu'au jour 6 de la gestation  PO (gavage)  Récupération : après l'interruption du traitement, les femelles sous fortes doses dont l'accouplement a échoué ont été soumises à un nouvel accouplement avec des mâles témoins ou sous fortes doses.	<b>Parents</b> Absence de décès lié au médicament. <u>Dose élevée</u> : ↓ du gain pondéral et de la consommation alimentaire, émaciation, légère ↓ de l'activité motrice spontanée; ↓ de l'indice d'accouplement (en raison d'une perturbation du cycle œstral) et de l'indice de fécondité chez les femelles; ↓ du poids des testicules et des épидидymes, dégénérescence et réduction des spermatozoïdes et des spermatozoïdes dans les testicules, ↑ des cellules germinales dégénérées dans les épидидymes; absence de fœtus vivants, ↑ des résorptions (décès précoces). <u>Dose intermédiaire</u> : ↓ des fœtus vivants, ↑ des résorptions (décès précoces).  <b>Fœtus</b> Légère ↓ du poids corporel des fœtus femelles, légère ↑ du nombre de fœtus présentant des anomalies externes.  <b>Récupération</b> Disparition des effets indésirables. Absence d'effet indésirable sur la performance de reproduction, la viabilité des fœtus ou le poids corporel; absence de malformation fœtale.
Souris : Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène	Souris/BDF1	Environ 20 femelles accouplées	0 190 395 791	Du jour 6 au jour 15 de la gestation (Le 1 <sup>er</sup> jour de la gestation = jour 0)  PO (gavage)	<b>Mères</b> Absence de décès lié au médicament. <u>Tous les groupes traités</u> : ↓ dose-dépendante du gain pondéral et de la consommation alimentaire; ↓ dose-dépendante du nombre de fœtus vivants et ↑ du taux de résorptions précoces. <u>Dose élevée</u> : Absence de fœtus vivants. <u>Doses élevée et intermédiaire</u> : Résorption complète chez la plupart des mères. <u>Dose intermédiaire</u> : Fœtus vivants chez une seule mère. <u>Dose faible</u> : Légère ↑ du nombre de résorptions tardives.  <b>Fœtus</b> <u>Dose intermédiaire</u> : Oligodactylie. <u>Doses intermédiaire et faible</u> : ↓ du poids. <u>Dose faible</u> : Fente palatine, anophtalmie, microophtalmie, oligodactylie, polydactylie, syndactylie, queue tordue, ventricules cérébraux dilatés.

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Souris : Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène (supplément à l'étude n° 2302)	Souris/BDF1	Environ 20 femelles accouplées	0 25 50 100	Du jour 6 au jour 15 de la gestation (Le 1 <sup>er</sup> jour de la gestation = jour 0)  PO (gavage)	<b>Mères</b> Tous les groupes : Absence de décès lié au médicament. Dose élevée : Légère ↓ du gain pondéral et de la consommation alimentaire.  <b>Fœtus</b> Absence d'effet lié au traitement.
Souris : Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène Segment II – Évaluation des petits de la génération F <sub>1</sub>	Souris/BDF1	Environ 20 femelles accouplées	0 50 100 200	Du jour 6 au jour 15 de la gestation (Le 1 <sup>er</sup> jour de la gestation = jour 0)  PO (gavage)	<b>Mères</b> Absence de décès lié au médicament. Dose élevée : Légère ↓ du gain pondéral et de la consommation alimentaire; légère prolongation de la gestation.  <b>Petits</b> Dose élevée : ↓ du nombre de nouveau-nés vivants, ↓ de l'indice de viabilité du jour 0 au jour 4 après la naissance, légère ↓ du gain pondéral, ↑ du nombre de petits présentant des anomalies squelettiques (crâne bombé, queue tordue); retard de l'ossification; légère ↑ de l'ambulation lors de l'épreuve en champ libre. Doses élevée et intermédiaire : Décès avec crâne bombé et hydrocéphalie; autopsie révélant une hypertrophie de la rate avec hématoïose extramédullaire.
Singe : Étude préliminaire sur le pouvoir embryotoxique et tératogène	Singe/Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	2 femelles gravides	90 180	Du jour 20 au jour 50 de la gestation  PO (gavage)	<b>Mères</b> Absence de décès dans tous les groupes. Dose élevée : Avortement (1 entre les jours 40 et 50 de la gestation). Doses élevée et intermédiaire : Décès embryonnaires (1 dans le groupe sous dose élevée, le jour 40 de la gestation; 1 dans le groupe sous faible dose, le jour 50 de la gestation); ↓ de la consommation alimentaire chez les femelles dont les embryons sont morts et chez la femelle ayant avorté. <b>Fœtus</b> Doses élevée et intermédiaire : Absence d'anomalie placentaire ou externe chez les embryons morts ou chez les fœtus vivants. Dose faible : Un fœtus mâle était normal; absence d'anomalie relativement au poids corporel et aux caractéristiques viscérales ou squelettiques.

Type d'étude	Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Durée des observations/Voie d'administration	Toxicité pour les organes, systèmes et appareils cibles
Singe : Étude sur le pouvoir embryotoxique et tératogène	Singe/Macaque de Buffon ( <i>Macaca fascicularis</i> )	5 femelles gravides	0 22,5 45 90	Du jour 20 au jour 50 de la gestation  PO (gavage)	<b>Mères</b> Absence de décès maternel et d'effet indésirables. <u>Dose élevée</u> : Avortement (1 entre les jours 30 et 40 de la gestation). <u>Dose faible</u> : Décès embryonnaire (1 le jour 30 de la gestation).  <b>Fœtus</b> Aucune altération liée au traitement n'a été observée à l'examen des fœtus vivants.
Souris : Périodes périnatale et postnatale (segment III)	Souris/BDF1	Environ 20 femelles accouplées (génération F <sub>0</sub> )	0 100 200 400	Du jour 15 de la gestation et pendant l'allaitement, jusqu'au jour 20 du post-partum (Le 1 <sup>er</sup> jour de la gestation = jour 0 de la gestation) (Le 1 <sup>er</sup> jour de l'allaitement = jour 0 de l'allaitement)  PO (gavage)	<b>Mères</b> Absence de décès et d'effets indésirables liés au médicament.  <b>Petits (Génération F<sub>1</sub>) :</b> Absence de manifestation liée au traitement.

## RÉFÉRENCES

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

13. O'Shaugnessy J *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20 (12):2812-2823.
14. Pazdur R, Ishitsuka H, Reigner B, *et al.* Capecitabine: clinical development. *Cancer Investigation* 1997; 15 (Suppl. 1): 18-19.
15. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, *et al.* Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5FU-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-43.
16. Schuller J, Cassidy J, Reigner BG, *et al.* Tumour selectivity of Xeloda in colorectal cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1997; 16:797.
17. Twelves C, Wong A, Nowacki M, *et al.* Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
18. Van Cutsem E *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097-4106.
19. Villalona Calero, M., Moczygemba, J., Atkins, I., and *et al.* Paclitaxel-Capecitabine: results of a dual escalation phase I and pharmacokinetic study (résumé). *Ann Oncol.* 1996; 7 (Suppl. 5): 611.
20. Monographie de <sup>Pr</sup>XELODA<sup>®</sup>. Hoffmann-La Roche Limitée. Numéro de contrôle de la présentation : 227208. Date de révision : 2 juillet 2019.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr**TEVA-CAPECITABINE  
Comprimés de capécitabine  
150 mg et 500 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-CAPECITABINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CAPECITABINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-CAPECITABINE est un médicament sur ordonnance qui sert à traiter certains types de cancer.

#### **Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III**

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

#### **Cancer avancé ou métastatique**

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

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

#### Les effets de ce médicament :

TEVA-CAPECITABINE appartient à une famille de médicaments que l'on nomme fluoropyrimidines. L'action de ces médicaments interfère avec la croissance des cellules qui se multiplient rapidement, y compris les

cellules cancéreuses. De lui-même, TEVA-CAPECITABINE est inactif. Cependant, une fois absorbé, TEVA-CAPECITABINE est transformé dans l'organisme, le plus souvent dans la tumeur (les cellules cancéreuses). C'est alors qu'il devient un médicament anticancéreux utilisé couramment, le 5-fluoro-uracile (aussi appelé 5-FU). Chez certaines personnes, le 5-FU tue les cellules cancéreuses et diminue la taille de la tumeur.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Allergie à l'ingrédient médicamenteux (capécitabine) ou au 5-fluoro-uracile.
- Allergie à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont :** » ci-dessous).
- Maladie rénale grave.
- Absence de l'enzyme DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase).
- Prise de brivudine, de sorivudine ou de substances d'une classe similaire<sup>8</sup> dans les 4 dernières semaines pour traiter le zona (ou la varicelle).

#### L'ingrédient médicamenteux est :

La capécitabine

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés TEVA-CAPECITABINE : croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxydes de fer (jaune et rouge), lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, oxyde de titane.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-CAPECITABINE est offert en comprimés que l'on prend par la bouche. Les comprimés sont pelliculés et de forme oblongue.

Les comprimés TEVA-CAPECITABINE sont offerts en deux teneurs :

TEVA-CAPECITABINE à 150 mg : Comprimés pelliculés biconvexes de forme ovale et de couleur pêche pâle portant les inscriptions « C » d'un côté et « 150 » de l'autre, offerts en flacons de PEHD contenant 60 comprimés et un agent dessiccateur ainsi qu'en boîtes de 6 plaquettes alvéolées contenant 10 comprimés chacune.

TEVA-CAPECITABINE à 500 mg : Comprimés pelliculés biconvexes de forme ovale et de couleur pêche pâle portant les inscriptions « C » d'un côté et « 500 » de l'autre, offerts en flacons de PEHD contenant

<sup>8</sup> La sorivudine et ses analogues chimiquement apparentés, comme la brivudine, ne sont pas approuvés au Canada.

120 comprimés et un agent dessiccateur ainsi qu'en boîtes de 12 plaquettes alvéolées contenant 10 comprimés chacune.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

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

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-CAPECITABINE si :**

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

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

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

#### **Quels sont les autres points à retenir lorsqu'on prend TEVA-CAPECITABINE?**

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

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

TEVA-CAPECITABINE peut vous faire ressentir du vertige, de la nausée ou de la fatigue. Il est donc possible que TEVA-CAPECITABINE affecte votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines.

Si vous présentez un syndrome d'érythème palmoplantaire persistant ou grave pendant le traitement par TEVA-CAPECITABINE, cela pourrait

éventuellement mener à la perte de vos empreintes digitales, ce qui pourrait nuire à votre identification au moyen d'un lecteur d'empreintes digitales.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec TEVA-CAPECITABINE comprennent :**

- Médicaments utilisés pour traiter les crises épileptiques (p. ex. phénytoïne et fosphénytoïne).
- Médicaments pour éclaircir le sang (p. ex. warfarine et phenprocoumone).
- Médicaments pour traiter les aigreurs d'estomac et l'indigestion (p. ex. Maalox).
- La leucovorine, médicament utilisé pour prévenir les effets néfastes de la chimiothérapie.
- Certains médicaments utilisés spécifiquement contre les infections virales (p. ex. la sorivudine et la brivudine<sup>9</sup>).

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

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

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

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

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

<sup>9</sup> La sorivudine et ses analogues chimiquement apparentés, comme la brivudine, ne sont pas approuvés au Canada.

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

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

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

**Surdosage :**

Si vous avez prise une dose excessive de TEVA-CAPECITABINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptôme.

**Dose oubliée :**

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

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Tous les médicaments peuvent entraîner des réactions indésirables. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par TEVA-CAPECITABINE.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
Diarrhée		√	
Ulcères dans la		√	



<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament</b>
bouche ou la gorge (ce que l'on appelle « stomatite »)			
Fatigue		√	
Nausées		√	
Vomissements		√	
Picotement, engourdissement, douleur, enflure, rougeur ou ampoules sur la paume des mains ou la plante des pieds (ce que l'on appelle « syndrome de la paume des mains et de la plante des pieds »)		√	
<b>Fréquent</b>			
Moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang		√	
Augmentation du risque d'infection		√	
Augmentation du risque de saignement anormal		√	
Déshydratation (soif accrue, bouche sèche ou pâteuse)		√	
<b>Rare</b>			
Faiblesse, manque d'énergie, essoufflement, confusion		√	
<b>Très rare</b>			
Réactions cutanées graves (rougeur, douleur, enflure ou ampoules aux lèvres, aux yeux		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament</b>
ou à la bouche, peau qui pèle) et symptômes ressemblant à la grippe			
Faiblesse des jambes et des mains, somnolence, convulsions généralisées, maux de tête et trouble de la vision		√	

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

**Diarrhée**

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

**Vomissements**

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

**Nausées**

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

**Stomatite**

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

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

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

**Infection**

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

### **Problèmes cardiaques**

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

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

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

Si ces effets ou tout autre effet imprévu pendant le traitement par TEVA-CAPECITABINE vous inquiètent, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CAPECITABINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

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

TEVA-CAPECITABINE étant un médicament cytotoxique, il requiert une manipulation particulière. Il

est nécessaire d'utiliser le matériel et les méthodes d'élimination qui conviennent pour ce médicament. Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :  
Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3  
Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)  
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision : 24 août 2020