RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAPIIBINE® 500 mg, comprimés pelliculés, boîte de 120

2. COMPOSITION

Principe actif

Capécitabine……500 mg

Liste des excipients

Intra-granulaire

- Croscarmellose sodique
- Cellulose microcristalline
- Hypromellose (6 cps)
- Eau purifiée

Extra-granulaire

- Lactose anhydre
- Stéarate de magnésium

Pelliculage

- Opadry rose 03A540003
- Eau purifiée

Composition de l'Opadry rose 03A540003

- Hypromellose 6CPS
- Dioxide de titanium
- Talc
- Oxyde de fer rouge
- Oxyde de fer jaune

Excipients à effet notoire : Lactose anhydre

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés, boîte de 120.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CAPIIBINE est indiqué :

- en traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection (voir rubrique 5.1).

- dans le traitement du cancer colorectal métastatique (voir rubrique 5.1).

- en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine (voir rubrique 5.1).

- en association avec le docétaxel (voir rubrique 5.1) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour le calcul des doses standard et réduites de CAPIIBINE en fonction de la surface corporelle, pour des doses initiales de 1250 mg/m² et 1000 mg/m², se reporter respectivement aux tableaux 1 et 2.

Posologie

Posologie recommandée (voir rubrique 5.1) :

Monothérapie
Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer du sein
En monothérapie, la posologie initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du côlon en situation adjuvante, du cancer colorectal métastatique ou du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de 1250 mg/m² deux fois par jour (matin et soir ; soit une dose quotidienne totale de 2500 mg/m²) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée totale de 6 mois.

Association de traitement
Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique
En association de traitement, la dose initiale recommandée de capécitabine doit être réduite à 800 - 1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, ou à 625 mg/m² deux fois par jour en administration continue (voir rubrique 5.1). En cas d'association avec l'irinotecan, la dose initiale recommandée est de 800 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, associée à l'irinotécan à 200 mg/m^2 le Jour 1, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. L'ajout du bevacizumab à un traitement d'association n'a pas d'effet sur la dose initiale de capécitabine. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine /cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine (conformément au RCP

du cisplatine). Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine /oxaliplatine, une prémédication par un antiémétique est recommandée conformément au RCP de l'oxaliplatine. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée de 6 mois.

Cancer du sein

En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique est de 1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m² de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine/docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel (conformément au RCP de docétaxel).

Calcul de la dose de Capécitabine

Tableau 1 Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1250 mg/m²

	Dose 1250 mg/m^2 (deux fois par jour)			
	Dose pleine 100 % 1250 mg/m^2	Nombre de comprimés à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)	Réduction de dose (75 %) 950 mg/m^2	Réduction de dose (50 %) 625 mg/m^2
Surface corporelle (m²)	Dose par administration (mg)	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1 500	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	4	1 800	1 150
1,93 - 2,06	2 500	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	5	2 150	1 450

Tableau 2. Calcul de la dose standard et de la dose réduite de capécitabine en fonction de la surface corporelle : dose standard initiale de 1000 mg/m²

	Dose 1000 mg/m^2 (deux fois par jour)			
	Dose pleine 100 % 1000 mg/m^2	Nombre de comprimés à 500 mg par prise (chaque prise ayant lieu le matin et le soir)	Réduction de dose (75 %) 750 mg/m^2	Réduction de dose (50 %) 500 mg/m^2
Surface corporelle (m²)	Dose par administration (mg)	500 mg	Dose par administration (mg)	Dose par administration (mg)
≤ 1,26	1 150	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	4	1 750	1 100

Ajustements posologiques en cours de traitement :

Généralités

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

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

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

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

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

Hématologie

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

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

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

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

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

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

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

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

Ajustements de posologie pour des populations particulières :

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

Insuffisance rénale
La capécitabine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine avant traitement inférieure à 30 mL/min [Cockcroft et Gault]). Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 30-50 mL/min) est augmentée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75 % pour une dose initiale de 1250 mg/m². Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, aucune réduction de posologie n'est recommandée pour une dose initiale de 1000 mg/m². Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 51-80 mL/min), aucun ajustement posologique de la dose initiale n'est recommandé. Une surveillance attentive et une rapide interruption du traitement

sont conseillées lorsqu'un patient développe un effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 pendant le traitement et après ajustement de la posologie comme indiqué dans le tableau 3 ci-dessus.

Si la clairance de la créatinine calculée diminue pendant le traitement à une valeur inférieure à 30 mL/min, le traitement par CAPIIBINE doit être interrompu. Ces recommandations d'adaptation de posologie pour l'insuffisance rénale concernent à la fois la monothérapie et l'association (voir aussi le paragraphe « sujet âgé » ci-dessous).

Chez le sujet âgé
En monothérapie par la capécitabine, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire.

Cependant, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de 60 ans ou plus comparés aux patients plus jeunes.

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

- *En association avec le docétaxel* : une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement ont été observés chez des patients âgés de 60 ans ou plus (voir rubrique 5.1). Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, une réduction de la première dose de capécitabine à 75 % (950 mg/m2 deux fois par jour) est recommandée. Si aucune toxicité n'est observée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, avec une posologie initiale réduite de capécitabine en association au docétaxel, la posologie de la capécitabine peut être prudemment augmentée jusqu'à 1250 mg/m^2 deux fois par jour.

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

Mode d'administration
Les comprimés de CAPIIBINE doivent être avalés entiers avec de l'eau dans les 30 minutes qui suivent les repas.

Les comprimés de CAPIIBINE ne doivent pas être écrasés ni coupés.

4.3. Contre-indications

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine,
- Hypersensibilité à la capécitabine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2 ou au fluorouracile,
- Déficit complet connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4),
- Pendant la grossesse et l'allaitement,
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère,
- Chez les insuffisants hépatiques sévères,
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min),

- Traitement récent ou concomitant par la brivudine (voir rubriques 4.4 et 4.5 concernant les interactions médicamenteuses),
- Si une contre-indication existe pour l'un des médicaments associés, quel qu'il soit, alors ce médicament ne doit pas être utilisé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicités dose-limitantes

Les toxicités dose-limitantes comprennent notamment : diarrhées, douleurs abdominales, nausées, stomatites et syndrome main-pied (réaction cutanée main-pied, érythrodysesthésie palmo-plantaire).

La plupart des effets secondaires sont réversibles et n'entraînent pas l'arrêt définitif du traitement bien que l'on soit amené à suspendre le traitement ou à réduire les doses.

Diarrhées

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

Une diminution de la dose sera envisagée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Déshydratation

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

Syndrome main-pied

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

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

Cardiotoxicité

Des manifestations cardiotoxiques ont été associées au traitement par les fluoropyrimidines, à type d'infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, choc cardiogénique, mort subite et anomalies électrocardiographiques (telles que de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients aux antécédents de coronaropathies.

Des cas d'arythmie cardiaque (tels que fibrillation ventriculaire, torsade de pointe et bradycardie), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par la capécitabine. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine (voir rubrique 4.8).

Hypo-ou hypercalcémie

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

Atteinte du système nerveux central ou périphérique

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

Diabète sucré ou troubles électrolytiques

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

Anticoagulants coumariniques

Dans une étude d'interaction avec administration d'une dose unique de warfarine, il y a eu une augmentation significative de l'Aire Sous la Courbe (ASC) moyenne de S-warfarine (+57 %). Ces résultats suggèrent une interaction, probablement due à une inhibition de l'isoenzyme 2C9

du cytochrome P450 par la capécitabine. Les paramètres de la coagulation (INR ou TP) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants coumariniques par voie orale doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence (voir rubrique 4.5).

Brivudine

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

L'activité de la DPD détermine la vitesse du catabolisme du 5-fluorouracile (voir section 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD ont, par conséquent, un risque accru de toxicité liée aux fluropyrymidines, incluant par exemple la survenue de stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.

La toxicité liée au déficit en DPD survient généralement durant le premier cycle de traitement ou après une augmentation de la dose.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé de toxicité engageant le

pronostic vital ou d'évolution fatale, et ne doivent pas être traités par CAPIIBINE. (Voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Il est estimé que le déficit partiel en DPD concerne 3 à 9% de la population caucasienne. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru de toxicité sévère et susceptible d'engager le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée pour limiter cette toxicité. Le déficit en DPD doit être considéré comme un paramètre à prendre en compte, conjointement avec d'autres mesures de routine, pour la réduction de la dose. La réduction de la dose initiale peut impacter l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicité grave, les doses ultérieures pourraient être augmentées sous surveillance étroite.

Dépistage du déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à un dépistage phénotypique et/ou génotypique avant le début du traitement par CAPIIBINE malgré l'existence d'incertitudes concernant les méthodologies optimales de dépistage avant traitement. Les recommandations cliniques en vigueur doivent être prises en considération. Une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile avec un risque de diagnostic erroné de déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. La capécitabine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

Le dépistage avant le début du traitement des mutations rares du gène DPYD permet d'identifier les patients avec un déficit en DPD.

Les quatre variants DPYD c.1905+1G>A [également connu comme DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent entraîner l'absence complète ou la diminution de l'activité enzymatique de la DPD. D'autres variants rares pourraient également être associés à un risque accru de toxicité grave ou engageant le pronostic vital.

Certaines mutations homozygotes et mutations hétérozygotes combinées du locus du gène DPYD (par exemple des associations des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) sont connues pour être responsables de l'absence complète ou quasi complète de l'activité enzymatique de la DPD.

Il a été montré que les patients présentant certains variants hétérozygotes DPYD (incluant les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) avaient un risque accru de toxicité grave quand ils étaient traités par fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A pour le gène DPYD chez les patients caucasiens est environ de 1%, 1,1 % pour les variants c.2846A>T, 2,6 à 6,3 % pour les variants c.1236G>A/HapB3 et de 0,07 à 0,1% pour les variants c.1679T>G.

Les données sont limitées sur la fréquence de ces quatre variants DPYD dans les populations autres que la population caucasienne. A ce jour, les quatre variants DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont considérés comme pratiquement absents dans les populations d'origine africaine (afro-américaine) ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer, avant l'initiation du traitement, le taux sanguin du substrat endogène de la DPD : l'uracile (U) dans le plasma.

Des concentrations élevées d'uracile avant traitement sont associées à un risque accru de toxicité.

Malgré les incertitudes sur les seuils d'uracile définissant un déficit complet et partiel en DPD, une uracilémie ≥ 16 ng/mL et < 150 ng/mL doit être considérée comme évocatrice d'un déficit partiel en DPD et associée à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidines. Une uracilémie ≥ 150 ng/mL doit être considérée comme évocatrice d'un déficit complet en DPD et associée à un risque de toxicité aux fluorpyrimidines engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale. Les taux sanguins d'uracile doivent être interprétés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir « Dépistage du déficit en DPD » ci-dessus).

Complications oculaires

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

Réactions cutanées sévères

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

Excipients à effet notoire :

Lactose : Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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

Interactions avec d'autres médicaments :

Brivudine

Une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par ex. capécitabine, 5-Fluorouracile, tegafur) a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la brivudine. Cette interaction, qui peut

entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique est potentiellement fatale. En conséquence, la brivudine ne doit pas être administrée en même temps que la capécitabine (voir rubriques 4.3 et 4.4). Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine, et le début du traitement par la capécitabine. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de capécitabine.

Substrats du Cytochrome P-450 2C9
Exepté avec la warfarine, aucune étude formelle d'interaction entre la capécitabine et d'autres substrats du CYP2C9 n'a été menée. Des précautions doivent être prises lorsque la capécitabine est administrée de manière concommitante avec des substrats 2C9 (par exemple, la phénytoïne). Voir également l'interaction avec les anticoagulants coumariniques ci-dessous, et la rubrique 4.4.

Anticoagulants coumariniques
Des altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements ont été rapportés chez des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone. Les effets sont survenus dans les jours voire les mois suivant le début du traitement par la capécitabine et dans quelques cas dans le mois suivant l'arrêt du traitement par la capécitabine. Dans une étude clinique d'interaction pharmacocinétique, après une dose unique de 20 mg de warfarine, un traitement par la capécitabine a augmenté l'ASC de S-warfarine de 57 % avec une augmentation de 91 % de la valeur de l'International Normalized Ratio (INR). Du fait que le métabolisme de la R-warfarine n'a pas été affecté, ces résultats indiquent que la capécitabine diminue la régulation de l'isoenzyme 2C9, mais n'a pas d'effet sur les isoenzymes 1A2 et 3A4. Les paramètres de la coagulation (TP ou INR) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine et des anticoagulants dérivés de la coumarine doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence.

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

Acide folinique/acide folique
Une étude de l'association capécitabine-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie de la capécitabine, dont la toxicité peut être augmentée par l'acide folinique : la dose maximale tolérée (DMT) de capécitabine seule, en traitement intermittent, est de 3000 mg/m² par jour, alors qu'elle n'est que de 2000 mg/m² par jour, lorsque la capécitabine est associée à l'acide folinique (30 mg x 2/jour par voie orale). L'augmentation de la toxicité doit être prise en considération lors du passage d'un traitement avec 5- FU/LV à un traitement avec la capécitabine.

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

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

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

Interféron alpha
Associé à l'interféron alpha-2a (3 MUI/m² par jour), la DMT de la capécitabine était de 2000 mg/m² par jour, alors qu'elle était de 3000 mg/m² par jour lorsque la capécitabine était utilisée seule.

Radiothérapie
La DMT de la capécitabine administrée en monothérapie, avec un schéma intermittent, est de 3000 mg/m² par jour, alors qu'en association à la radiothérapie pour le cancer rectal, la DMT de la capécitabine est de 2000 mg/m² par jour administrée soit en schéma continu, soit quotidiennement du lundi au vendredi pendant une cure de radiothérapie de 6 semaines.

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme
Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par la capécitabine. En cas de grossesse survenue au cours d'un traitement par la capécitabine, les risques potentiels pour le foetus doivent être expliqués. Une méthode de

contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de capécitabine.

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fécondité

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance global de la capécitabine est issu de données recueillies chez plus de 3 000 patients, traités par la capécitabine en monothérapie, ou par la capécitabine en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les profils de tolérance de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du côlon en adjuvant sont comparables. Pour les détails relatifs aux

principales études, incluant le schéma et les principaux résultats d'efficacité, se reporter à la rubrique 5.1.

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

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

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

La capécitabine en monothérapie

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

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

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
Infections et infestations	-	Infection par le virus de l'herpès, Rhinopharyngite ,Infection des voies respiratoires basses	Sepsis, Infection des voies urinaires, Cellulite, Amygdalite, Pharyngite, Candidose buccale, Grippe,	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
			Gastroentérite, Infection fongique, Infection, Abcès dentaire	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	-	-	Lipome	
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Neutropénie, Anémie	Neutropénie fébrile, Pancytopénie, Granulopénie, Thrombopénie, Leucopénie, Anémie hémolytique, Augmentation de l'International Normalised Ratio (INR)/Temps de prothrombine prolongé	
Affections du système immunitaire	-	-	Hypersensibilité	Angio-œdème (rare)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Déshydratation, Perte de poids	Diabète, Hypokaliémie, Trouble de l'appétit, Malnutrition, Hypertriglycéridémie	
Affections psychiatriques	-	Insomnie, Dépression	Etat confusionnel, Attaque de panique, Humeur dépressive,	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
			Diminution de la libido	
Affections du système nerveux	-	Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique	Leucoencéphalopathie toxique (très rare)
Affections oculaires	-	Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie	Sténose du canal lacrymal (rare), affections cornéennes (rare), kératite (rare), kératite ponctuée (rare)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	-	Vertige, Douleur de l'oreille	
Affections cardiaques	-	-	Angor instable, Angine de poitrine, Ischémie myocardique/infarctus, Fibrillation auriculaire, Arythmie, Tachycardie, Tachycardie sinusale, Palpitations	Fibrillation ventriculaire (rare), Allongement de l'intervalle QT (rare), Torsade de pointe (rare), Bradycardie (rare), Vasospasme (rare)
Affections vasculaires	-	Thrombophlébite	Thrombose veineuse profonde, Hypertension, Pétéchies, Hypotension,	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
			Bouffées de chaleur, Refroidissement des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Dyspnée, Epistaxis, Toux, Rhinorrhée	Embolie pulmonaire, Pneumothorax, Hémoptysie, Asthme, Dyspnée d'effort	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, Vomissements, Nausées, Stomatites, Douleurs abdominales	Hémorragie gastro-intestinale, Constipation, Douleur épigastrique, Dyspepsie, Flatulence, Sécheresse de la bouche	Occlusion intestinale, Ascite, Entérite, Gastrite, Dysphagie, Douleur abdominale basse, Œsophagite, Inconfort abdominal, Reflux gastro-œsophagien, Colite, Sang dans les selles	
Affections hépatobiliaires	-	Hyperbilirubinémie, Anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse	Insuffisance hépatique (rare), Cholestase hépatique (rare)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire**	Eruption, Alopécie, Erythème, Sécheresse cutanée, Prurit, Hyperpigmentation cutanée, Eruption maculaire, Desquamation cutanée,	Ampoule, Ulcère cutané, Eruption, Urticaire, Réaction de photosensibilité, Erythème palmaire, Œdème facial, Purpura, Syndrome radio-induit	Lupus érythémateux cutané (rare), Réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens- Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare) (voir rubrique 4.4)

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
		Dermatite, Trouble de la pigmentation, Atteinte unguéale		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	-	Douleur des extrémités, Douleur dorsale, Arthralgies	Œdème des articulations, Douleur osseuse, Douleur faciale, Raideur musculo-squelettique, Faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires	-	-	Hydronéphrose, Incontinence urinaire, Hématurie, Nycturie, Augmentation de la créatinémie	
Affections des organes de reproduction et du sein	-	-	Hémorragie vaginale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, Asthénie	Episode fébrile, Œdème périphérique, Malaise, Douleur thoracique	Œdème, Frissons, Syndrome pseudo-grippal, Tremblements, Augmentation de la température corporelle	

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

La capécitabine en association

Le tableau 5 liste les effets indésirables liés à l'utilisation de la capécitabine associée à différentes chimiothérapies dans différentes indications, d'après les données de tolérance chez

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

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

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

Système organe-classe	**Très fréquent** **Tous grades**	**Fréquent** **Tous grades**	**Rare/Très rare** **(Expérience post-commercialisation)**
Infections et infestations	-	Zona, Infection urinaire, Candidose buccale, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinites, Grippe, [+]Infection, Herpès buccal	
Affections hématologiques et du système lymphatique	[+]Neutropénie, [+]Leucopénie, [+]Anémie, [+]Fièvre neutropénique, Thrombopénie	Aplasie médullaire, [+]Neutropénie fébrile	
Affections du système immunitaire	-	Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Hypokaliémie, Hyponatrémie, Hypomagnésémie, Hypocalcémie, Hyperglycémie	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
Affections psychiatriques	-	Trouble du sommeil, Anxiété	
Affections du système nerveux	Paresthésie, Dysesthésie, Neuropathies périphériques, Neuropathies sensorielles périphériques, Dysgueusie, Céphalées	Neurotoxicité, Tremblements, Névralgies, Réaction d'hypersensibilité, Hypoesthésie	
Affections oculaires	Larmoiements	Troubles visuels, Sécheresse oculaire, Douleur oculaire, Diminution de l'acuité visuelle, Vision floue	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	Acouphène, Hypoacousie	
Affections cardiaques	-	Fibrillation auriculaire, Ischémie cardiaque/Infarctus	
Affections vasculaires	Œdème des membres inférieurs, Hypertension, [+]Embolie et thromboses	Bouffées vasomotrices, Hypotension, Poussée hypertensive, Bouffées de chaleur, Phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Angine, Dysesthésie pharyngée	Hoquet, Douleur pharyngolaryngée, Dysphonie	
Affections gastro-intestinales	Constipation, Dyspepsie	Hémorragie gastro-intestinale haute, Ulcération buccale, Gastrite, Distension abdominale, Reflux gastro-œsophagien, Douleur buccale, Dysphagie, Rectorragie, Douleur abdominale basse, Dysesthésie buccale, Paresthésie buccale,	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
		Hypoesthésie buccale, Inconfort abdominal	
Affections hépatobiliaires	-	Fonction hépatique anormale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, Troubles unguéaux	Hyperhidrose, Eruption érythémateuse, Urticaire, Sueurs nocturnes	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie, Arthralgie, Douleur des extrémités	Douleur de la mâchoire, Spasmes musculaires, Trismus, Faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires	-	Hématurie, Protéinurie, Diminution de la clairance rénale de la créatinine, Dysurie	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation (rare)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, Faiblesse, [+]Léthargie, Intolérance à la fièvre	Inflammation des muqueuses, Douleur des membres, Douleur, Frissons, Douleur thoracique, Syndrome pseudo-grippal, [+]Fièvre, Réaction liée à la perfusion, Réaction liée à l'injection, Douleur au site de perfusion, Douleur au site d'injection	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	-	Contusion	

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

Description de certains effets indésirables

Syndrome main-pied (voir rubrique 4.4)

Lors de l'administration de 1250 mg/m^2 de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 53 à 60 % de syndrome main-pied de tous grades a été

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

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

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

Diarrhées (voir rubrique 4.4)

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

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

Cardiotoxicité (voir rubrique 4.4)

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

Encéphalopathie

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

Exposition à des comprimés de capécitabine écrasés ou coupés

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

Populations particulières

Patients âgés (voir rubrique 4.2)

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

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

Sexe

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

Insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)

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

(21 % d'arrêts de traitement pendant les deux premiers cycles) versus 5 % chez les patients sans insuffisance rénale et 8 % chez les patients avec insuffisance rénale légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La notification des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet la surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le Système National de Pharmacovigilance : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) – Site web : www.ammps.gov.ma

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytostatique (antimétabolite), Code ATC : L01BC06

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

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

Cancer du côlon et cancer colorectal

La capécitabine en monothérapie en adjuvant dans le cancer du côlon
Les données d'une étude clinique de phase III (Etude X-ACT ; M66001), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. 1987 patients ont été randomisés dans cette étude pour être traités soit par la capécitabine

(1250 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement, ce cycle de 3 semaines était administré pendant 24 semaines) soit par 5-FU et leucovorine (LV) (protocole Mayo Clinic : 20 mg/m² de leucovorine IV suivi de 425 mg/m² de 5-FU en bolus intraveineux, les jours 1 à 5, tous les 28 jours pendant 24 semaines). La capécitabine était au moins équivalente à 5-FU/LV par voie IV pour la survie sans maladie de la population per protocole (hazard ratio 0,92 ; IC 95 % : 0,80-1,06). Sur l'ensemble de la population randomisée, les tests statistiques comparant la capécitabine vs 5-FU/LV en termes de survie sans maladie et de survie globale ont montré respectivement des hazard ratios de 0,88 (IC 95 % : 0,77-1,01 ; p = 0,068) et 0,86 (IC 95 % : 0,74-1,01 ; p = 0,060). Le suivi médian à la date de l'analyse était de 6,9 ans. La supériorité de la capécitabine vs 5-FU bolus/LV a été démontrée dans une analyse multivariée de Cox planifiée. Les facteurs spécifiés dans le plan d'analyse statistique et inclus dans le modèle ont été : l'âge, le délai entre la chirurgie et la randomisation, le sexe, le taux d'ACE (antigène carcino-embryonnaire) à l'inclusion, les ganglions lymphatiques à l'inclusion et le pays. Sur l'ensemble de la population randomisée, la capécitabine s'est montrée supérieure au 5- FU/LV tant en termes de survie sans maladie (hazard ratio 0,849 ; IC 95 % 0,739-0,976 ; p = 0,0212) qu'en termes de survie globale (hazard ratio 0,828 ; IC 95 % 0,705-0,971 ; p = 0,0203).

Association de traitement en adjuvant dans le cancer du côlon

Les données d'une étude clinique de phase III (étude NO16968), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la Capécitabine en association avec l'oxaliplatine (XELOX) en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. Dans cette étude, 944 patients ont été randomisés et traités par des cycles toutes les 3 semaines de la capécitabine pendant 24 semaines (1000 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement) en association avec l'oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion intraveineuse de plus de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) ; 942 patients ont été randomisés et traités par des bolus de 5-FU et leucovorine. Dans l'analyse principale de la survie sans maladie dans la population en intention de traiter, XELOX a été montré comme significativement supérieur à 5-FU/LV (HR =0,80, IC 95% : 0,69 - 0,93 ; p = 0.0045). Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 71 % pour XELOX versus 67 % pour 5-FU/LV. L'analyse de la survie sans rechute, critère d'évaluation secondaire, supporte ces résultats avec un HR de 0,78 (IC 95 % ; 0,67 – 0,92 ; p = 0,0024) pour XELOX vs 5-FU/LV. XELOX a montré une tendance à une survie globale supérieure avec un HR de 0,87 (IC 95 % ; 0,72 – 1,05 ; p = 0,1486) qui se traduit par une diminution de 13 % du risque de décès. Le taux de survie globale à 5 ans était de 78 % pour XELOX versus 74 % pour 5-FU/LV. Les données d'efficacité sont basées sur une durée d'observation médiane de 59 mois pour la survie globale et de 57 mois pour la survie sans maladie. Dans la population en intention de traiter, le taux de sorties d'étude dû aux évènements indésirables était plus important dans le bras en association de traitements XELOX (21 %) que dans le bras en monothérapie 5-FU/LV (9 %).

La capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal métastatique

Les résultats de deux études cliniques de phase III (SO14695 ; SO14796) de protocole identique, multicentriques, randomisées et contrôlées supportent l'utilisation de la capécitabine

en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par la capécitabine (1250 mg/m2 deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'1 semaine sans traitement, le tout étant considéré comme un cycle de 3 semaines). 604 patients ont été randomisés pour le traitement par le 5-FU et la leucovorine (régime Mayo : 20 mg/m2 de leucovorine en intraveineux suivi de 425 mg/m2 de 5-FU par bolus intraveineux ; les jours 1 à 5, tous les 28 jours). Les taux de réponse objective globale dans toute la population randomisée (évaluation de l'investigateur) étaient de 25,7 % (capécitabine) versus 16,7 % (régime Mayo) ; p <0,0002. Le temps de progression médian était de 140 jours (capécitabine) versus 144 jours (régime Mayo). La survie médiane était de 392 jours (capécitabine) versus 391 jours (régime Mayo). Actuellement, il n'y a pas de données disponibles comparant la capécitabine en monothérapie dans le cancer colorectal avec des associations en première ligne.

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

Tableau 6. Traitements de l'étude NO16966 (CCRm)

	Traitement	**Dose initiale**	**Calendrier**
FOLFOX-4	Oxaliplatine	85 mg/m^2 intraveineux 2 h	Oxaliplatine le jour 1, tous les 14 jours
ou	Leucovorine	200 mg/m^2 intraveineux 2 h	Leucovorine les jours 1 et 2, tous les 14 jours
FOLFOX-4 + Bevacizumab	5-Fluorouracile	400 mg/m^2 bolus intraveineux, suivie de 600 mg/m^2 intraveineux 22 h	5-fluorouracile intraveineux. bolus/perfusion, les jours 1 et 2, tous les 14 jours
	Placebo ou Bevacizumab	5 mg/kg intraveineux 30-90 min	Jour 1, avant FOLFOX-4, tous les 14 jours

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

De manière globale, la non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population des patients éligibles et dans la population en intention de traiter (voir tableau 7). Ces résultats indiquent que XELOX est équivalent à FOLFOX-4 en termes de survie globale (voir tableau 7). La comparaison de XELOX plus bevacizumab à FOLFOX-4 plus bevacizumab était une analyse exploratoire pré-définie.

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

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

ANALYSE PRINCIPALE		
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV **(EPP* : N=967 ; ITT** : N=1017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV** **(EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)**	
Population	**Délai médian jusqu'à événement (jours)**	**HR** **(IC 97,5 %)**
Paramètre : Survie sans progression		

PPE	241	259	1,05 (0,94 ; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93 ; 1,16)
Paramètre : Survie globale			
PPE	577	549	0,97 (0,84 ; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83 ; 1,12)
SUIVI ADDITIONNEL D'UN AN			
Population	**Délai médian jusqu'à événement (jours)**		**HR (IC 97,5 %)**
Paramètre : Survie sans progression			
PPE	242	259	1,02 (0,92 ; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91 ; 1,12)
Paramètre : Survie globale			
PPE	600	594	1,00 (0,88 ; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88 ; 1,12)

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

L'effet de l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1000 mg/m² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique a été évalué dans une étude de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n=410), soit une association de traitement (n=410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par l'irinotécan (350 mg/m² au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1).

Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associée à l'irinotécan (250 mg/m² au jour 1) (XELIRI) et de seconde ligne par capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à intervalles de trois semaines. En traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95% 5,1 - 6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95% 7,0 - 8,3 mois ; p=0,0002) pour XELIRI. Toutefois, cela était associé à une augmentation de l'incidence de toxicité gastrointestinale et de neutropénie pendant le traitement de première ligne avec XELIRI (respectivement, 26% pour XELIRI et 11% pour la capécitabine en première ligne).

XELIRI a été comparé avec 5-FU + irinotécan (FOLFIRI) dans trois études randomisées chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Les régimes XELIRI se composaient de

la capécitabine à 1000 mg/m² deux fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de trois semaines et l'irinotécan à 250 mg/m² au jour 1. Dans la plus large étude (BICC - C), les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert soit FOLFIRI (n = 144), le 5-FU en bolus (mIFL) (n = 145) ou XELIRI (n = 141) et en outre randomisés pour recevoir en double aveugle le célécoxib ou un placebo. La médiane de PFS était de 7,6 mois pour FOLFIRI, 5,9 mois pour mIFL (p = 0,004 pour la comparaison avec FOLFIRI), et de 5,8 mois pour XELIRI (p = 0,015). La médiane de survie globale était de 23,1 mois pour FOLFIRI, 17,6 mois pour mIFL (p = 0,09) et 18,9 mois pour XELIRI (p = 0,27). Une augmentation de la toxicité gastrointestinale a été observée chez les patients traités avec XELIRI par rapport à ceux traités par FOLFIRI (respectivement, 48 % de diarrhées pour XELIRI et 14 % pour FOLFIRI).

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

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

Montgnani et al ont utilisé les résultats des trois études ci-dessus pour effectuer une analyse globale des études randomisées comparant les régimes FOLFIRI et XELIRI dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Une réduction significative du risque de progression a été associée à FOLFIRI (HR= 0,76 ; IC95 % : 0,62 à 0,95, p < 0,01), un résultat en partie dû à une mauvaise tolérance aux régimes XELIRI utilisés.

Les données d'une étude clinique randomisée (Souglakos et al, 2012), comparant FOLFIRI + bevacizumab avec XELIRI + bevacizumab n'a pas montré de différence significative de PFS ou d'OS entre les traitements. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit FOLFIRI plus bevacizumab (bras A, n=167) soit XELIRI plus bevacizumab (bras B, n=166). Dans le bras B, le régime XELIRI se composait de la capécitabine à 1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours et l'irinotécan à 250 mg/m² au jour 1. Respectivement pour FOLFIRI-bev et XELIRI-bev, la médiane de survie sans progression (PFS) était de 10,0 mois et 8,9 mois, p = 0,64 ; la survie globale était de 25,7 mois et 27,5 mois, p = 0,55 et le taux de réponse était de 45,5 % et 39,8 %, p = 0,32. Une incidence significativement plus élevée de diarrhées, de neutropénie fébrile et de réaction cutanée main-pied a été rapportée chez les patients traités par XELIRI+bevacizumab par rapport aux patients traités par FOLFIRI+bevacizumab avec une augmentation significative de traitements retardés, de réductions de doses et d'arrêts de traitement.

Les données d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bevacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 120 patients ont été randomisés pour recevoir un régime XELIRI modifié se composant de la capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), de l'irinotécan (200 mg/m² en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) et le bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines) ; 127 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement composé de la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), l'oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et le bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les trois semaines). Le tableau ci-dessous présente les réponses aux traitements après une durée moyenne de suivi de la population de l'étude de 26,2 mois.

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

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

Traitement associé en deuxième ligne du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16967) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant reçu en première ligne de l'irinotécan en association à un traitement à base de fluoropyrimidine ont été randomisés pour recevoir XELOX ou FOLFOX-4. Pour plus de précisions sur le schéma posologique des traitements par XELOX et FOLFOX-4 (sans addition de placebo ou bevacizumab), se reporter au tableau 6. La non-

infériorité de XELOX versus FOLFOX-4 a été démontrée en termes de survie sans progression dans la population per protocole et dans la population en intention de traiter (voir tableau 9). Les résultats indiquent que XELOX est équivalent à FOLFOX-4 en termes de survie globale (voir tableau 9). Le suivi médian au moment de l'analyse principale de la population en intention de traiter était de 2,1 ans ; les données issues des analyses réalisées après six mois supplémentaires de suivi sont également présentées dans le tableau 9.

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

ANALYSE PRINCIPALE			
XELOX		**FOLFOX-4**	
(PPP* : N=251 ; ITT : N=313)**		**(PPP* : N = 252 ; ITT** : N= 314)**	
Population	**Délai médian jusqu'à événement (jours)**		**HR (IC 95%)**
Paramètre : Survie sans progression			
PPP	154	168	1,03 (0,87 ; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83 ; 1,14)
Paramètre : Survie globale			
PPP	388	401	1,07 (0,88 ; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87 ; 1,23)
SUIVI ADDITIONNEL DE 6 MOIS			
Population	**Délai médian jusqu'à événement (jours)**		**HR (IC 95%)**
Paramètre : Survie sans progression			
PPP	154	166	1,04 (0,87 ; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83 ; 1,14)
Paramètre : Survie globale			
PPP	393	402	1,05 (0,88 ; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86 ; 1,21)

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

Cancer gastrique avancé :

Les données d'une étude de phase III (ML17032), multicentrique, randomisée, contrôlée supportent l'emploi de la capécitabine en première ligne pour le traitement du cancer gastrique avancé. Dans cet essai, 160 patients ont été randomisés pour recevoir de la capécitabine (1000

mg/m2 deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement de 7 jours) et cisplatine (80 mg/m2 en perfusion de 2 heures toutes les 3 semaines). 156 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par 5-FU (800 mg/m2 par jour en perfusion continue les jours 1 à 5, toutes les 3 semaines) et cisplatine (80 mg/m2 en perfusion de 2 heures le jour 1, toutes les 3 semaines. Lors de l'analyse per protocole, la survie sans progression de la capécitabine associée au cisplatine était non inférieure à celle du 5-FU associé au cisplatine (HR = 0,81 ; IC 95% : 0,63 – 1,04). La médiane de survie sans progression était de 5,6 mois (capécitabine + cisplatine) versus 5,0 mois (5-FU + cisplatine). Le hazard ratio de la survie globale était similaire au hazard ratio de la survie sans progression (HR = 0,85 ; IC 95% : 0,64 - 1,13). La durée médiane de survie était de 10,5 mois (capécitabine + cisplatine) versus 9,3 mois (5-FU + cisplatine).

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

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

- ECX : épirubicine (50 mg/m^2 en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m^2 en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et capécitabine (625 mg/m^2 deux fois par jour en continu).

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

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

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

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

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

Une méta-analyse sur six études cliniques (études SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) supporte le remplacement par la capécitabine du 5-FU en monothérapie comme en association dans le traitement des cancers digestifs. Cette analyse de l'ensemble des données a porté sur 3097 patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et 3074 patients traités par des protocoles à base de 5-FU. La durée médiane de la survie globale était de 703 jours (IC95% : 671 ; 745) chez les patients traités par des protocoles contenant de la capécitabine et de 683 jours (IC95% : 646 ; 715) chez ceux traités par des protocoles contenant le 5-FU. Le rapport de risque pour la survie globale était de 0,94 (IC95% : 0.89; 1.00, p = 0,0489), ce qui démontre que les protocoles contenant de la capécitabine sont non-inférieurs à ceux contenant le 5-FU.

Cancer du sein

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

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

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

Les données de deux études multicentriques de phase II supportent l'emploi de la capécitabine en monothérapie pour le traitement des patients chez lesquels une chimiothérapie par taxane et anthracycline a échoué ou un traitement par anthracycline n'est pas indiqué. Dans ces études, 236 patients au total ont été traités par la capécitabine (1250 mg/m2 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une semaine sans traitement). Les taux de réponse objective globale (évaluation par l'investigateur) étaient de 20 % (premier essai) et 25 % (second essai). Le temps médian jusqu'à progression était respectivement de 93 et 98 jours. La survie médiane était de 384 et 373 jours.

Toutes indications

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

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Après administration orale, la capécitabine est rapidement et largement absorbée, puis transformée de façon importante en ses métabolites : 5'-DFCR et 5'-DFUR. L'administration avec des aliments diminue le taux d'absorption de la capécitabine, mais n'a que peu d'effet sur l'ASC du 5'-DFUR et l'ASC du métabolite ultérieur, le 5-FU. A J14, à la dose de 1250 mg/m^2, le produit étant administré après un repas, les pics de concentration plasmatique (C_{max} en µg/mL) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 4,67 ; 3,05 ; 12,1 ; 0,95 et 5,46. Le délai d'obtention des pics de concentration plasmatique (T_{max} en heures) était respectivement de 1,50 ; 2 ; 2 ; 2 et 3,34. Les valeurs de l'ASC 0-∞ en µg.h/mL étaient respectivement de 7,75 ; 7,24 ; 24,6 ; 2,03 et 36,3.

Distribution

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

Biotransformation

La capécitabine est d'abord métabolisée par la carboxylestérase hépatique en 5'-DFCR qui est ensuite converti en 5'-DFUR par la cytidine désaminase, principalement localisée dans le foie et les tissus tumoraux. L'activation catalytique du 5'-DFUR se déroule ensuite sous l'action de la thymidine phosphorylase (ThyPase). Les enzymes impliquées dans l'activation catalytique se trouvent dans les tissus tumoraux, mais aussi dans les tissus sains, bien qu'habituellement à

des taux moindres. La biotransformation enzymatique séquentielle de la capécitabine en 5-FU conduit à des concentrations plus élevées dans les cellules tumorales. Dans le cas des tumeurs colorectales, la formation du 5-FU apparaît localisée en grande partie dans le stroma des cellules tumorales. Après l'administration orale de capécitabine à des patients présentant un cancer colorectal, le ratio de la concentration du 5-FU dans les tumeurs colorectales par rapport à la concentration dans les tissus voisins était de 3,2 (valeurs extrêmes 0,9 à 8,0). Le ratio tumeur/plasma de la concentration du 5-FU était de 21,4 (valeurs extrêmes 3,9 à 59,9 ; n = 8), alors que le ratio tissus sains/plasma était de 8,9 (valeurs extrêmes 3,0 à 25,8 ; n = 8). L'activité thymidine phosphorylase mesurée était 4 fois plus élevée dans la tumeur colorectale primitive que dans le tissu sain voisin. Selon les études immuno-histochimiques, la thymidine phosphorylase apparaît localisée en grande partie dans le stroma des cellules tumorales.

Le 5-FU est ensuite catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro- 5 fluorouracil (FUH2) beaucoup moins toxique. La dihydropyrimidinase clive le noyau pyrimidine pour donner l'acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA). Finalement la β-uréidopropionase clive le FUPA en α-fluoro-β-alanine (FBAL) qui est éliminé dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitante. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Élimination

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

Traitement associé

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

Pharmacocinétique chez des populations particulières

Une analyse de la pharmacocinétique de population a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de la capécitabine à la posologie de 1250 mg/m² deux fois par jour.

Sexe, présence ou absence de métastases hépatiques avant traitement, score de Karnofsky, bilirubine totale, sérum-albumine, ASAT ou ALAT, n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du 5'-DFUR, du 5-FU et du FBAL.

Patients présentant une insuffisance hépatique due à des métastases hépatiques

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

Patients présentant une insuffisance rénale

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

Patients âgés

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

Cette augmentation est probablement due à une modification de la fonction rénale.

Facteurs ethniques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les essais de toxicité par administration réitérée, l'administration quotidienne de la capécitabine par voie orale à des singes cynomolgus et à des souris a eu des effets toxiques sur les systèmes digestif, lymphoïde et hématopoïétique ; ce qui est classique avec les fluoropyrimidines. Ces effets toxiques étaient réversibles. Une toxicité cutanée, caractérisée par des modifications dégénératives/ régressives, a été observée avec la capécitabine. La capécitabine n'a pas eu d'effet toxique au niveau hépatique et sur le système nerveux central. Une toxicité cardiovasculaire (ex. allongement de l'intervalle PR et QT) a été observée chez le singe cynomolgus, après administration intraveineuse (100 mg/kg). Cette toxicité n'a pas été observée après administration orale (1379 mg/m²/jour) de doses répétées.

Aucun potentiel carcinogène de la capécitabine n'a été mis en évidence lors de l'étude de cancérogenèse conduite sur deux ans chez la souris.
Au cours des études standard de fertilité, une altération de la fertilité a été observée chez des souris femelles recevant de la capécitabine. Cet effet était toutefois réversible après une période sans traitement. De plus, au cours d'une étude sur 13 semaines, des modifications atrophiques et dégénératives des organes de reproduction des souris mâles sont apparues. Ces effets étaient toutefois réversibles après une période sans traitement (voir rubrique 4.6).
Dans les études d'embryotoxicité et de tératogénèse chez la souris, l'augmentation de la résorption foetale et de la tératogénicité qui ont été observées étaient dose-dépendantes. Des avortements et une mortalité embryonnaire ont été observés chez des singes à des doses élevées, mais sans signe de tératogénicité.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Les comprimés sont conditionnés dans des blisters PVC/PE/PVdC-Alu.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

- Tableau A (liste I)
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
- Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD
- Prescription hospitalière
- Prescription réservée aux médecins compétents en CANCEROLOGIE
- Prescription réservée aux spécialistes et services HEMATOLOGIE

- Prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : Axess Pharma

Date de publication : SEPTEMBRE 2026