

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés
Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de capécitabine.

Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de capécitabine.

Excipient à effet notoire

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 7,64 mg de lactose.

Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 25,47 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés de couleur pêche clair, biconvexes, oblongs avec inscription « 150 » sur une face et plats sur l'autre face.

Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés de couleur pêche, biconvexes, oblongs avec inscription « 500 » sur une face et plats sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La capécitabine est indiquée:

- en traitement adjuvant chez les patients après résection du cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) (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 avec une chimiothérapie à base de sel de platine (voir rubrique 5.1).
- en association avec le docétaxel (voir rubrique 5.1) dans le traitement de patientes atteintes du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.

- en monothérapie dans le traitement de patientes atteintes du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec des taxanes et d'une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La capécitabine doit être uniquement prescrite par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques. Une surveillance étroite durant le premier cycle du traitement est recommandée pour tous les patients.

Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour le calcul des doses standard et réduites de capécitabine en fonction de la surface corporelle, pour des doses initiales de 1250 mg/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 adjuvant du cancer du côlon, 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.

Traitement combiné

Cancer du côlon, cancer colorectal et cancer gastrique

En traitement combiné, 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 à l'irinotécan à raison de 200 mg/m² le jour 1, la dose initiale recommandée de capécitabine est de 800 mg/m², administrée deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période de 7 jours sans traitement. L'ajout de bévacizumab au traitement combiné n'a aucun effet sur la dose initiale de capécitabine. Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine plus cisplatine, une prémédication destinée à maintenir une bonne hydratation ainsi qu'un antiémétique doivent être débutés avant l'administration du cisplatine (conformément au RCP du cisplatine). Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine plus oxaliplatine, une prémédication par un antiémétique est recommandée conformément au RCP de l'oxaliplatine. En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III, il est recommandé de traiter pour une durée de 6 mois.

Cancer du sein

En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de capécitabine est de 1250 mg/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 plus docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel (conformément au RCP du 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 (2 fois par jour)				
	Dose pleine	Nombre de comprimés à	Réduction de	Réduction de

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

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

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

Ajustements posologiques en cours de traitement

Généralités

La toxicité due à l'administration de capécitabine peut être contrôlée par un traitement symptomatique et/ou par une modification de la posologie (interruption du traitement ou réduction de la dose). Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être augmentée ultérieurement. Pour les toxicités considérées par le médecin traitant comme ne pouvant probablement pas devenir graves ou menacer le pronostic vital, par exemple l'alopecie, l'altération du goût, les modifications unguéales, le traitement peut être poursuivi à la même dose, sans diminution ni interruption. Les patients sous traitement par 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 de réduction de dose de capécitabine (cycle de 3 semaines ou traitement continu)

Degrés de toxicité*	Modifications de la dose au cours d'un cycle de traitement	Ajustements posologiques pour le cycle suivant /dose (% de la posologie initiale)
Degré 1	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
Degré 2		
- 1 ^{re} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au degré 0-1	100%
- 2 ^e apparition		75%
- 3 ^e apparition		50%
- 4 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
Degré 3		
- 1 ^{re} apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au degré 0-1	75%
- 2 ^e apparition		50%
- 3 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet
Degré 4		
- 1 ^{re} apparition	Arrêter le traitement définitivement <i>ou</i> Si le médecin juge qu'il est souhaitable dans l'intérêt du patient de continuer, interrompre le traitement jusqu'à retour au degré 0-1	50%
- 2 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	Sans objet

* Conformément aux critères de toxicité du « National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group » (NCIC CTG) (version 1) ou aux critères du « 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 $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou une thrombocytopénie $< 100 \times 10^9/l$ à l'initiation du traitement ne doivent pas être traités par la capécitabine. Si des analyses biologiques, non programmées, effectuées au cours d'un cycle de traitement, révèlent une neutropénie inférieure à $1,0 \times 10^9/l$ ou que le taux de plaquettes chute à une valeur inférieure à $75 \times 10^9/l$, le traitement par capécitabine doit être interrompu.

Modifications de la dose en cas de toxicité lorsque la capécitabine est utilisée en association avec d'autres médicaments pendant des cycles de 3 semaines

Les modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association avec d'autres médicaments 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 de traitement, s'il est indiqué de reporter un traitement, qu'il s'agisse de capécitabine ou du (des) médicament(s) associé(s), alors l'administration de tous les traitements devra être retardée jusqu'à ce que les conditions pour reprendre tous les médicaments 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 capécitabine peut être repris lorsque les conditions à la reprise du traitement par 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 avec d'autres médicaments

Les modifications de la dose en cas de toxicité, lorsque la capécitabine est utilisée en association avec d'autres médicaments, 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 degré 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 n'est recommandé. Une surveillance attentive et une rapide interruption du traitement sont conseillées lorsqu'un patient développe un effet indésirable de degré 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 capécitabine doit être interrompu. Ces recommandations d'adaptation de posologie pour l'insuffisance rénale concernent à la fois la monothérapie et l'association (voir aussi le paragraphe « sujet âgé » ci-dessous).

Le sujet âgé

En monothérapie par la capécitabine, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les effets indésirables de degré 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients 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 degré 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 degré 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 capécitabine peut être prudemment augmentée jusqu'à 1250 mg/m² deux fois par jour.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Avaler les comprimés de capécitabine avec de l'eau dans les 30 minutes suivant un repas.

4.3 Contre-indications

- Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine
- Hypersensibilité à la substance active, au fluorouracile ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4).
- Pendant la grossesse et l'allaitement
- Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère
- Chez les insuffisants hépatiques sévères
- Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance 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 degré 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 degré 3 comme une augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 /jour ou une diarrhée profuse et malabsorption. Les diarrhées de degré 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. La déshydratation peut induire une insuffisance rénale aiguë, en particulier chez les patients ayant une altération préalable de la fonction rénale ou en cas d'administration concomitante de capécitabine avec des médicaments ayant des effets néphrotoxiques connus. L'insuffisance rénale aiguë secondaire à la déshydratation pourrait s'avérer fatale. Si une déshydratation de degré 2 (ou plus) survient, le traitement par 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).

Le syndrome main-pied

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

Le syndrome main-pied de degré 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 degré 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 finalement entraîner la perte d'empreintes digitales ce qui pourrait avoir une incidence sur l'identification du patient. Si un syndrome main-pied de degré 2 ou 3 survient, l'administration de capécitabine doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de degré 1. Après un syndrome main-pied de degré 3, les doses ultérieures de capécitabine devront être diminuées. Lorsque capécitabine et cisplatine sont associés, l'utilisation de la vitamine B6 (pyridoxine) en traitement symptomatique ou en traitement prophylactique secondaire du syndrome main-pied n'est pas recommandée car les publications montrent qu'elle peut diminuer l'efficacité du cisplatine. Il existe des éléments indiquant que le dexpanthénol est efficace pour la prévention du syndrome mains-pieds 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, torsades de pointes et bradycardie), d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par capécitabine. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme ou d'angine de poitrine (voir rubrique 4.8).

Hypo- ou hypercalcémie

Une hypo- ou une hypercalcémie a été rapportée au cours du traitement par 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 doit être observée en cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique, p. ex. métastases cérébrales ou neuropathie (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 capécitabine.

Anticoagulant coumarinique

Dans une étude d'interaction avec administration d'une dose unique de warfarine, il y a eu une augmentation significative de l'Aire Sous la Courbe (ASC) moyenne de S-warfarine (+57%). Ces résultats suggèrent une interaction, probablement due à une inhibition de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine. Les paramètres de la coagulation (INR ou TP) des patients prenant de façon concomitante de la capécitabine

et des anticoagulants coumariniques doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulants ajustée en conséquence (voir rubrique 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, la capécitabine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, qu'il y ait présence ou non de métastases hépatiques. L'administration de 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 capécitabine en monothérapie peut être repris lorsque le taux de bilirubine est \leq à 3 fois la normale ou le taux de transaminases hépatiques \leq à 2,5 fois la normale.

Insuffisance rénale

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

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

Déficit complet en DPD

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

Déficit partiel en DPD

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

Dépistage du déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à un dépistage phénotypique et/ou génotypique avant le début du traitement par la capécitabine 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

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

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

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

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

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

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

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer, 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 fluoropyrimidines 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 qu'une kératite ou des 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 graves

La capécitabine peut induire des réactions cutanées graves telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique. Arrêter définitivement le traitement par capécitabine chez les patients présentant une réaction cutanée grave pendant le traitement.

Excipients

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 pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

Substrats du Cytochrome P-450 2C9

Excepté avec la warfarine, aucune étude formelle d'interaction entre la capécitabine et d'autres substrats du CYP2C9 n'a été menée. La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de capécitabine avec des substrats du CYP2C9 (p. ex. 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 rapportées 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 capécitabine et dans quelques cas dans le mois suivant l'arrêt du traitement. Dans une étude clinique d'interaction pharmacocinétique, après une dose unique de 20 mg de warfarine, un traitement par 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, lorsqu'elle est associée avec l'acide folinique (30 mg x 2/jour par voie orale). Une toxicité accrue peut survenir lorsqu'on remplace un traitement par 5-

FU/LV par un schéma à base de capécitabine. Cela peut également être le cas au cours de l'administration de suppléments d'acide folique dans le cadre d'un déficit en folate, en raison de la similitude entre l'acide folinique et l'acide folique.

Brivudine

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

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 administré 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 l'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 sous capécitabine, les risques potentiels pour le fœtus

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

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

Grossesse

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

Allaitement

Le passage de la capécitabine dans le lait maternel n'est pas connu. 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.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'impact de la capécitabine sur la fertilité. Les études pivots réalisées avec la capécitabine n'ont inclus que des femmes en âge de procréer et des hommes ayant 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 fertilité ont été observés au cours d'études réalisées 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 3000 patients, traités par la capécitabine en monothérapie, ou par la capécitabine en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les profils de tolérance de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du colon 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.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables, dont le lien de causalité avec l'administration de capécitabine a été considéré par les investigateurs comme possible, probable ou douteux, sont listés dans le tableau 4 lorsque la capécitabine est administrée en monothérapie et dans le tableau 5 lorsque la capécitabine est administrée en association avec différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les libellés suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 1900 patients (études M66001, SO14695 et SO14796). Les effets indésirables sont classés dans le groupe de fréquence approprié selon l'incidence globale provenant de l'analyse de l'ensemble des données.

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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent <i>Tous degrés</i>	Fréquent <i>Tous degrés</i>	Peu fréquent <i>Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (degré 3-4) ou considéré comme médicalement significatif</i>	Rare/Très rare (expérience post-commercialisation)
<i>Infections et infestations</i>	-	Infection par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires inférieures	Septicémie, infection des voies urinaires, cellulite, amygdalite, pharyngite, candidose buccale, grippe, gastro-entérite, infection fongique, infection, abcès dentaire	-
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</i>	-	-	Lipome	-
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	-	Neutropénie, anémie	Neutropénie fébrile, pancytopenie, granulopénie, thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique, augmentation de l'International Normalised Ratio (INR)/temps de prothrombine prolongé	-

<i>Affections du système immunitaire</i>	-	-	Hypersensibilité	Angio-œdème (rare)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Anorexie	Déshydratation, perte de poids	Diabète, hypokaliémie, trouble de l'appétit, malnutrition, hypertriglycémie	-
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Insomnie, dépression	Etat confusionnel, attaque de panique, humeur dépressive, diminution de la libido	-
<i>Affections du système nerveux</i>	-	Céphalées, léthargie, vertiges, paresthésie, dysgueusie	Aphasie, troubles de la mémoire, ataxie, syncope, trouble de l'équilibre, trouble sensoriel, neuropathie périphérique	Leucoencéphalopathie toxique (très rare)
<i>Affections oculaires</i>	-	Larmoiement, conjonctivite, irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, diplopie	Sténose du canal lacrymal (rare), affections cornéennes (rares), kératite (rare), kératite ponctuée (rare)
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	-	Vertiges, douleurs de l'oreille	-
<i>Affections cardiaques</i>	-	-	Angor instable, angine de poitrine, ischémie myocardique, fibrillation auriculaire, arythmie, tachycardie, tachycardie sinusale, palpitations	Fibrillation ventriculaire (rare), allongement de l'intervalle QT (rare), torsade de pointe (rare), bradycardie (rare), vasospasme (rare)
<i>Affections vasculaires</i>	-	Thrombophlébite	Thrombose veineuse profonde, hypertension, pétéchies, hypotension, bouffées de chaleur, refroidissement des extrémités	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et</i>	-	Dyspnée, épistaxis, toux,	Embolie pulmonaire, pneumothorax, hémoptysie,	-

<i>médiastinales</i>		rhinorrhée	asthme, dyspnée d'effort	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, douleurs abdominales	Hémorragie gastro-intestinale constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche	Occlusion intestinale, ascite, entérite, gastrite, dysphagie, douleur abdominale basse, œsophagite, inconfort abdominal, reflux gastro- œsophagien, colite, sang dans les selles	-
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Hyperbilirubinémie, anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse	Insuffisance hépatique (rare), Cholestase hépatique (rare)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Syndrome d'érythrodysesthésie et palmoplantaire	Eruption, alopécie, érythème, sécheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale	Ampoule, ulcère cutané, éruption, urticaire, réaction de photosensibilité, érythème palmaire, œdème facial, purpura, syndrome de rappel d'irradiation	Lupus érythémateux cutané (rare), réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens- Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare) (voir rubrique 4.4)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	-	Douleur des extrémités, douleur dorsale, arthralgies	Œdème des articulations, douleur osseuse, douleur faciale, raideur musculo- squelettique, faiblesse musculaire	-
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	-	Hydronéphrose, incontinence urinaire, hématurie, nycturie, augmentation de la créatinémie	-
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	-	-	Hémorragie vaginale	-
<i>Troubles généraux et anomalies au site</i>	Fatigue, asthénie	Episode fébrile, œdème	Œdème, frissons,	-

d'administration		périphérique, malaise, douleurs dans la poitrine	syndrome pseudogrippal, rigidité, augmentation de la température corporelle	
-------------------------	--	---	--	--

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

Capécitabine en traitement combiné :

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 capécitabine ne peut être exclue.

Tableau 5 Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par 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.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent <i>Tous degrés</i>	Fréquent <i>Tous degrés</i>	Rare/Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Infections et infestations</i>	-	Zona, infection urinaire, candidose buccale, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, grippe, +infection, herpès buccal	-
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	+Neutropénie, +leucopénie, +anémie, +fièvre neutropénique, thrombocytopénie	Aplasie médullaire, +neutropénie fébrile	-
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	Hypersensibilité	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyperglycémie	-
<i>Affections</i>	-	Troubles du sommeil,	-

<i>psychiatriques</i>		anxiété	
<i>Affections du système nerveux</i>	Paresthésies, dysesthésie, neuropathies périphériques, neuropathies sensorielles périphériques, dysgueusie, céphalées	Neurotoxicité, tremblements, névralgies, réaction d'hypersensibilité, hypoesthésie	-
<i>Affections oculaires</i>	Larmolements accrus	Troubles visuels, sécheresse oculaire, douleur oculaire, diminution de l'acuité visuelle, vision floue	-
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	Acouphènes, hypoacousie	-
<i>Affections cardiaques</i>	-	Fibrillation auriculaire, ischémie cardiaque/infarctus	-
<i>Affections vasculaires</i>	Œdème des membres inférieurs, hypertension, +embolie et thromboses	Bouffées vasomotrices, hypotension, poussée hypertensive, bouffées de chaleur, phlébite	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Angine, dysesthésie pharyngée	Hoquet, douleur pharyngolaryngée, dysphonie	-
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation, dyspepsie	Hémorragie de l'appareil gastro-intestinal supérieur, ulcération buccale, gastrite, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, douleur buccale, dysphagie, rectorragie, douleur de l'abdomen inférieur, dysesthésie buccale, paresthésie buccale, hypoesthésie buccale, inconfort abdominal	-
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Fonction hépatique anormale	-
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Alopécie, troubles unguéaux	Hyperhidrose, éruption érythémateuse, urticaire, sueurs nocturnes	-
<i>Affections musculo-squelettiques et</i>	Myalgie, arthralgie, douleur des	Douleur de la mâchoire, spasmes musculaires,	-

<i>systemiques</i>	extrémités	trismus, faiblesse musculaire	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	Hématurie, protéinurie, diminution de la clairance rénale de la créatinine, dysurie	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation (rare)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Pyrexie, faiblesse, [†] léthargie, intolérance à la fièvre	Inflammation des muqueuses, douleur des membres, douleur, frissons, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal, [†] fièvre, réaction liée à la perfusion, réaction liée à l'injection, douleur au site de perfusion, douleur au site d'injection	-
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	-	Contusion	-

[†]Pour chacun des termes, le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de tous degrés. Pour les termes marqués avec « + », le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de degré 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/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 53 à 60% de syndrome main-pied de tous degrés a été observée dans des études cliniques incluant la capécitabine en monothérapie (y compris les études dans le cancer du côlon adjuvant, dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer du sein) et une fréquence de 63% a été observée dans le groupe capécitabine/docétaxel dans le traitement de cancer du sein métastatique. Lors de l'administration de 1000 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 22 à 30% de syndrome main-pied de tous degrés 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 capécitabine en monothérapie d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance issues de 7 études cliniques incluant 949 patients (2 études cliniques de phase III et 5 de phase II dans le cancer colorectal métastatique et le cancer du sein métastatique): cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, mort subite et extrasystoles ventriculaires.

Encéphalopathie

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

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

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

Sexe

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

Insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2):

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

élevé de réduction de la dose (44%) versus 33% chez les patients sans insuffisance rénale et 32% chez les patients avec insuffisance rénale légère, ainsi qu'une augmentation des arrêts de traitement précoces (21% d'arrêts de traitement pendant les deux premiers cycles) versus 5% chez les patients sans insuffisance rénale et 8% chez les patients avec insuffisance rénale légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES 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:

Monothérapie de capécitabine en traitement adjuvant du 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 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 en intraveineux suivi de 425 mg/m² de 5-FU en bolus intraveineux, les jours 1 à 5, tous les 28 jours pendant 24 semaines). La capécitabine était au moins équivalente à 5-FU/LV par voie intraveineuse pour la survie sans maladie de la population per protocole (hazard ratio 0,92; IC 95%: 0,80- 1,06). Sur l'ensemble de la population randomisée, les tests statistiques comparant la capécitabine 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 de CEA (antigène carcino-embryonnaire) à l'inclusion, les ganglions lymphatiques à l'inclusion et le pays. Sur l'ensemble de la population randomisée, la capécitabine s'est montrée supérieure au 5-FU/LV tant en termes de survie sans maladie (hazard ratio 0,849; IC 95% 0,739-0,976; p = 0,0212) qu'en termes de survie globale (hazard ratio 0,828; IC 95% 0,705-0,971; p = 0,0203).

Association de traitement en adjuvant dans le cancer du côlon

Les données d'une étude clinique de phase III (étude NO16968), multicentrique, randomisée, contrôlée, dans le cancer du côlon de stade III (Dukes C), sont en faveur de l'utilisation de la capécitabine en association avec l'oxaliplatine (XELOX) en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon. Dans cette étude, 944 patients ont été randomisés et traités par des cycles toutes les 3 semaines de capécitabine pendant 24 semaines (1000 mg/m² 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une période d'1 semaine sans traitement) en association avec l'oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion intraveineuse de plus de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines); 942 patients ont été randomisés et traités par des bolus de 5-FU et leucovorine. Dans l'analyse principale de la survie sans maladie dans la population en intention de traiter, XELOX a été montré comme significativement supérieur à 5-FU/LV (HR = 0,80, IC 95%: 0,69 - 0,93; p = 0,0045). Le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 71% pour XELOX versus 67% pour 5-FU/LV. L'analyse de la survie sans rechute, critère d'évaluation secondaire, supporte ces résultats avec un HR de 0,78 (IC 95%: 0,67 - 0,92; p = 0,0024) pour XELOX vs 5-FU/LV. XELOX a montré une tendance à une survie globale supérieure avec un HR de 0,87 (IC 95%: 0,72 - 1,05; p = 0,1486) qui se traduit par une diminution de 13% du risque de décès. Le taux de survie globale à 5 ans était de 78% pour XELOX versus 74% pour 5-FU/LV. Les données d'efficacité sont basées sur une durée d'observation médiane de 59 mois pour la survie globale et de 57 mois pour la survie sans maladie. Dans la population en intention de traiter, le taux de sorties d'étude dû aux événements indésirables était plus important dans le bras en 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, multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de capécitabine en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par 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 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 ou FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m ² intraveineux 2 h	Oxaliplatine le jour 1, tous les 14 jours
	Leucovorine 5-fluorouracile	200 mg/m ² intraveineux 2 h 400 mg/m ² intraveineux bolus, suivie de 600 mg/m ² intraveineux 22 h	Leucovorine les jours 1 et 2, tous les 14 jours 5 fluorouracile intraveineux bolus /perfusion, les jours 1 et 2, tous les 14 jours
	Placebo ou Bevacizumab	5 mg/kg intraveineux 30-90 minutes	Jour 1, avant FOLFOX4, 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	1000 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 minutes	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 (PPE*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (PPE*: N=937; ITT**: N=1017)

Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC97,5%)
Paramètre: Survie sans progression			
PPE	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Paramètre: Survie globale			
PPE	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
SUIVI ADDITIONNEL D'UN AN			
Population	Délai médian jusqu'à événement (jours)		HR (IC97,5%)
Paramètre: Survie sans progression			
PPE	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Paramètre: Survie globale			
PPE	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

Une étude clinique de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée a évalué l'effet d'une dose initiale de 1 000 mg/m² de capécitabine administrée pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association avec l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n=410), soit une association de traitement (n=410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par 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 capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associé à l'irinotécan (250 mg/m² au jour 1) (XELIRI) et de seconde ligne par capécitabine (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.

Cette situation était néanmoins associée à une incidence accrue de toxicité gastro-intestinale et de neutropénie pendant le traitement de première ligne par le schéma XELIRI (respectivement, 26% et 11 % pour XELIRI et le traitement de première ligne par capécitabine).

Le schéma XELIRI a été comparé au schéma 5-FU + irinotécan (FOLFIRI) au cours de trois études randomisées réalisées chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Les schémas XELIRI consistaient en l'administration de capécitabine, à raison de 1 000 mg/m² deux fois par jour les jours 1 à 14 d'un cycle de trois semaines, et d'irinotécan à raison de 250 mg/m² le jour 1. Au cours de l'étude de la plus grande envergure (BICC-C), les patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert le schéma FOLFIRI (n=144), le 5-FU en bolus (mIFL) (n=145) ou le schéma XELIRI (n=141) ; ils ont également été randomisés pour recevoir en double aveugle un traitement par célécoxib ou un placebo. La valeur médiane de SSP était de 7,6 mois pour le schéma FOLFIRI, de 5,9 mois pour le mIFL (p=0,004 pour la comparaison avec le schéma FOLFIRI), et de 5,8 mois pour le schéma XELIRI (p=0,015). La valeur médiane de SG était de 23,1 mois pour le schéma FOLFIRI, de 17,6 mois pour le mIFL (p=0,09) et de 18,9 mois pour le schéma XELIRI (p=0,27). Les patients traités par le schéma XELIRI ont présenté une toxicité gastro-intestinale excessive par rapport aux patients recevant le schéma FOLFIRI (fréquence de la diarrhée de respectivement 48 % et 14 % pour XELIRI et FOLFIRI).

Au cours de l'étude EORTC, des patients ont été randomisés pour recevoir en ouvert les schémas FOLFIRI (n=41) ou XELIRI (n=44) ; ils ont également subi une randomisation supplémentaire pour recevoir en double aveugle un traitement par célécoxib ou un placebo. Les valeurs médianes de SSP et de survie globale (SG) étaient inférieures pour le schéma XELIRI par comparaison au schéma FOLFIRI (SSP de 5,9 contre 9,6 mois et SG de 14,8 contre 19,9 mois) ; des fréquences plus élevées de diarrhée ont également été rapportées chez les patients recevant le schéma XELIRI (41 % pour XELIRI, 5,1 % pour FOLFIRI).

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

Montagnani et al ont utilisé les résultats issus des trois études mentionnées ci-dessus pour réaliser une analyse globale des études randomisées comparant les schémas FOLFIRI et XELIRI dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM). Une réduction significative du risque de progression était associée au schéma FOLFIRI (HR= 0,76 ; IC à 95 % : 0,62-0,95 ; p < 0,01), un résultat partiellement secondaire à une mauvaise tolérance aux schémas XELIRI utilisés.

Les données issues d'une étude clinique randomisée (Souglakos et al, 2012), comparant l'association FOLFIRI + bévacizumab avec l'association XELIRI + bévacizumab, n'a révélé aucune différence significative entre les traitements, en termes de SSP ou de SG. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'association FOLFIRI plus bévacizumab (bras A, n=167) ou l'association XELIRI plus bévacizumab (bras B, n=166). Dans le bras B, le schéma XELIRI consistait en l'administration de capécitabine, à raison de 1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, et d'irinotécan à raison de 250 mg/m² le jour 1. Pour les associations FOLFIRI-Bev et XELIRI-Bev, la valeur médiane de survie sans progression (SSP) était de respectivement 10,0 mois et 8,9 mois (p=0,64), la survie globale était de respectivement 25,7 mois et 27,5 mois (p=0,55) et le taux de réponse était de respectivement 45,5 % et 39,8 % (p=0,32). Les patients traités par XELIRI + bévacizumab ont rapporté une incidence significativement plus élevée de diarrhée, de neutropénie fébrile et de réactions cutanées mains-pieds, par comparaison aux patients traités par FOLFIRI + bévacizumab, avec une augmentation significative de retards de traitement, de réductions de dose et d'arrêts du traitement.

Les données issues d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supporte l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/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 schéma XELIRI modifié à base de capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), d'irinotécan (200 mg/m² en perfusion de 30 minutes le jour 1 toutes les trois semaines) et de bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les trois semaines). 127 patients a été randomisé pour recevoir un traitement à base de capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivi d'une période sans traitement de sept jours), d'oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et de bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les trois semaines).

Le tableau suivant présente les réponses au traitement observées après une durée moyenne de suivi de 26,2 mois de la population de l'étude :

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

	<i>XELOX + bévacizumab</i>	<i>Schéma modifié XELIRI+ bévacizumab</i>	<i>Hazard ratio IC à 95 % valeur p</i>
	<i>(ITT : N=127)</i>		
<i>Survie sans progression après 6 mois</i>			

ITT	76 %	84 %	
IC à 95 %	69 - 84 %	77 - 90 %	-
Valeur médiane de survie sans progression			
ITT	10,4 mois	12,1 mois	0,93
IC à 95 %	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 p=0,30
Valeur médiane de survie globale			
ITT	24,4 mois	25,5 mois	0,90
IC à 95 %	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 p=0,45

Traitement associé en deuxième ligne du cancer colorectal métastatique

Les données d'une étude clinique de phase III (NO16967) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine en association à l'oxaliplatine en traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique. Dans cette étude, 627 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant reçu en première ligne de l'irinotécan en association à un traitement à base de fluoropyrimidine ont été randomisés pour recevoir XELOX ou FOLFOX-4. Pour plus de précisions sur le schéma posologique des traitements par XELOX et FOLFOX-4 (sans addition de placebo ou bevacizumab), se reporter au tableau 6. Le non infériorité de XELOX versus FOLFOX-4 a été démontré 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 (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (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 capécitabine en première ligne pour le traitement du cancer gastrique avancé. Dans cet essai, 160 patients ont été randomisés pour recevoir 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 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/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les trois semaines) et 5-FU (200 mg/m² par jour, en perfusion continue via une voie centrale).
- ECX: épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), cisplatine (60 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et capécitabine (625 mg/m² deux fois par jour en continu).
- EOF: épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et 5-FU (200 mg/m² une fois par jour en perfusion continue via une voie centrale).
- EOX: épirubicine (50 mg/m² en bolus le jour 1 toutes les 3 semaines), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures le jour 1 toutes les 3 semaines), et capécitabine (625 mg/m² deux fois par jour en continu).

Les analyses 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 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 capécitabine et 3074 patients traités par des protocoles à base de 5-FU. La durée médiane de la survie globale était de 703 jours (IC 95%: 671; 745) chez les patients traités par des protocoles contenant capécitabine et de 683 jours (IC 95%: 646; 715) chez ceux traités par des protocoles contenant le 5-FU. Le rapport de risque pour la survie globale était de 0,94 (IC 95%: 0,89; 1,00, p = 0,0489), ce qui démontre que les protocoles contenant 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 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 capécitabine (1250 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période sans traitement d'une semaine) et 75 mg/m² de docétaxel en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines. 256 patients ont été randomisés pour recevoir le docétaxel seul (100 mg/m² en perfusion intraveineuse de 1 heure toutes les 3 semaines). La survie était supérieure dans le bras avec association capécitabine et docétaxel (p = 0,0126). La survie médiane était de 442 jours (capécitabine et docétaxel) versus 352 jours (docétaxel seul). Les taux de réponse objective globale dans la population randomisée (évaluation par l'investigateur) étaient de 41,6% (capécitabine + docétaxel) vs 29,7% (docétaxel seul); p = 0,0058. Le temps jusqu'à progression était supérieur dans l'association de capécitabine plus docétaxel (p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression était de 186 jours (capécitabine + docétaxel) vs 128 jours (docétaxel seul).

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

Les données de deux études multicentriques de phase II supportent l'emploi de 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 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 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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de mener des études avec la capécitabine dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications d'adénocarcinome du côlon et du rectum, d'adénocarcinome gastrique et de carcinome mammaire (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/m²/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/m², le produit étant administré après un repas, les pics de concentration plasmatique (C_{max} en µg/ml) de la capécitabine, des 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU et FBAL étaient respectivement de 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 et 5,46. Le délai d'obtention des pics de concentration plasmatique (T_{max} en heures) était respectivement de 1,50; 2; 2; 2 et 3,34. Les valeurs de l'ASC_{0-∞} en µg·h/ml étaient respectivement de 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 et 36,3.

Distribution

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

Biotransformation

La capécitabine est d'abord métabolisée par la carboxylestérase hépatique en 5'-DFCR qui est ensuite converti en 5'-DFUR par la cytidine désaminase, principalement localisée dans le foie et les tissus tumoraux. L'activation catalytique du 5'-DFUR se déroule ensuite sous l'action de la 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

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

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Une analyse de la pharmacocinétique a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de capécitabine à la posologie de 1250 mg/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 à la créatinine n'a aucune influence évidente sur la pharmacocinétique du produit intact et du 5-FU. La clairance à la créatinine a une influence sur l'exposition systémique au 5'-DFUR (35% d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance à la créatinine diminue de 50%) et du FBAL (114% d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance à la créatinine diminue de 50%). FBAL est un métabolite sans activité anti-proliférative.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6.1 Liste des excipients

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés

Corps du comprimé:

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

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

Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés

Corps du comprimé:

Lactose
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés : 3 ans

Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC-aluminium transparentes et/ou en aluminium/aluminium avec 60, 120, 180 ou 240 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC-Alu):	BE416202
Capecitabine EG 150 mg comprimés pelliculés (Alu-Alu):	BE416193
Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC-Alu):	BE416227
Capecitabine EG 500 mg comprimés pelliculés (Alu-Alu):	BE416211

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

Date de première autorisation: 26/03/2012.

Date de dernier renouvellement: 06/12/2016.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2025