

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeloda 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

150 mg de capécitabine

Pour les excipients, cf. 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xeloda est indiqué en première ligne, en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique (voir section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xeloda doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des anti-cancéreux.

Posologie recommandée:

La posologie recommandée 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 sept jours. Les comprimés de Xeloda doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité intolérable.

Calcul de la dose de Xeloda en fonction de la surface corporelle :

Posologie de 1250 mg/m ²		Nombre de comprimés administrés le matin		Nombre de comprimés administrés le soir	
Surface corporelle (m ²)	Posologie par prise (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1.26	1500	-	3	-	3
1.27 - 1.38	1650	1	3	1	3
1.39 - 1.52	1800	2	3	2	3
1.53 - 1.66	2000	-	4	-	4
1.67 - 1.78	2150	1	4	1	4
1.79 - 1.92	2300	2	4	2	4
1.93 - 2.06	2500	-	5	-	5
2.07 - 2.18	2650	1	5	1	5

≥ 2.19	2800	2	5	2	5
--------	------	---	---	---	---

Ajustements posologiques en cours de traitement :

La toxicité due à l'administration de Xeloda peut être prise en charge 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. Les prises de Xeloda non administrées pour des raisons d'intolérance ne sont pas remplacées ou redonnées, le patient doit reprendre le schéma posologique prévu. Les modifications posologiques recommandées en cas d'intolérance figurent dans le tableau suivant :

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

* Les critères courants de toxicité du National Cancer Institute of Canada (NCIC) (version 1) ont été utilisés excepté pour le syndrome main-pied.

Ajustements posologiques 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 en cas d'insuffisance hépatique consécutive à une cirrhose ou une hépatite.

Insuffisance rénale : Xeloda est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine avant traitement inférieure à 30 ml/min [Cockcroft et Gault]). Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les

patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 30-50 ml/min) est augmentée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75% de la dose initiale. 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 lorsque qu'un patient développe un effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 pendant le traitement et après ajustement de la posologie comme indiqué dans le tableau ci-dessus.

Chez l'enfant (moins de 18 ans): la tolérance et l'efficacité de Xeloda chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

Chez le sujet âgé : aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les événements indésirables sévères de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de plus de 80 ans comparés aux patients plus jeunes. Une surveillance attentive des patients âgés est recommandée.

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement avec une fluoropyrimidine, Hypersensibilité connue à la capécitabine, au fluorouracile ou à l'un des excipients, Chez les patients présentant un déficit connu à la dihydro-pyrimidine-déshydrogénase (DPD), Grossesse et allaitement, Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombopénie sévère. Chez les insuffisants hépatiques sévères, Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), Traitement par la sorivudine ou ses analogues chimiquement apparentés, telle que la brivudine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les effets dose dépendants : ils comprennent notamment : des diarrhées, des douleurs abdominales, des nausées, des stomatites et un 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 : Xeloda peut induire la survenue de diarrhées, elles ont été observées chez 48 % des patients traités. Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique est nécessaire. Un traitement anti-diarrhéique standard (ex: lopéramide) peut être utilisé. Les diarrhées de grade 2 selon la NCIC CTC sont définies comme une augmentation des selles jusqu'à 4 à 6 /jour ou des selles nocturnes, les diarrhées de grade 3 comme une augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 /jour ou une diarrhée profuse et une malabsorption. Les diarrhées de grade 4 correspondent à une augmentation jusqu'à 10 selles ou plus /jour ou des diarrhées très sanglantes ou la nécessité d'un apport parentéral. En cas d'apparition de diarrhées de grade 2, 3 ou 4, l'administration de Xeloda devra être interrompue immédiatement jusqu'à la résolution des diarrhées ou leur régression à une intensité de grade 1. Après des diarrhées de grade 3 ou 4, les doses ultérieures de Xeloda devront être diminuées ou le traitement devra être interrompu de façon définitive (grade 4).

Le *syndrome main-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 grade 1 se définit par un engourdissement, une dysesthésie/paresthésie, des fourmillements, un œdème non douloureux ou un érythème des mains et/ou des pieds et/ou un inconfort qui n'entravent pas les activités normales du patient. Le syndrome main-pied de grade 2 se définit par la présence d'un érythème douloureux et d'un œdème des mains et/ou des pieds, et/ou un inconfort entraînant une gêne du patient dans ses activités quotidiennes.

Le syndrome main-pied de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de bulles 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. Si un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 survient, l'administration de Xeloda doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de Xeloda devront être diminuées.

Cardiotoxicité. Des effets indésirables cardiaques ont été associés au traitement par les fluoropyrimidines, comme par exemple un infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, des troubles du rythme, un choc cardiogénique, une mort subite et des anomalies électrocardiographiques. Ces événements indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients ayant des antécédents coronariens. Des cas d'arythmie cardiaque, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par Xeloda. 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 section 4.8, Effets indésirables).

Hypo-ou hypercalcémie. Une hypo- ou une hypercalcémie a été rapportée au cours du traitement par Xeloda. La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypo- ou une hypercalcémie préexistante (voir section 4.8 Effets indésirables).

Atteinte du système nerveux central ou périphérique. La prudence doit être observée chez les patients présentant une atteinte du système nerveux central ou périphérique: des métastases cérébrales ou une neuropathie par exemple (voir section 4.8 Effets indésirables).

Diabète sucré ou troubles électrolytiques La prudence doit être de rigueur chez les patients diabétiques ou présentant des troubles électrolytiques car ceux-ci peuvent être aggravés lors du traitement par Xeloda.

Insuffisance hépatique. En l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les insuffisants hépatiques, Xeloda doit être administré avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, qu'il y ait présence ou pas de métastases hépatiques. L'administration de Xeloda doit être interrompue lorsque des élévations de la bilirubine liées au traitement 3 fois supérieures aux valeurs normales sont observées ou des élévations des transaminases (ASAT, ALAT) liées au traitement 2,5 fois supérieures aux valeurs normales. Le traitement peut être repris lorsque ces élévations ont soit disparu ou sont revenues au grade 1.

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

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

Interaction avec d'autres médicaments :

Anticoagulants coumariniques : des altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements ont été rapportées chez des patients prenant de façon concomitante du Xeloda et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone. Le mécanisme de l'interaction avec les anticoagulants dérivés de la coumarine n'est pas élucidé. Les événements sont survenus dans les quelques jours voire les quelques mois suivant le début du traitement par Xeloda et dans quelques cas dans le mois suivant l'arrêt du traitement par Xeloda. Les paramètres de la coagulation (TP ou INR) des patients prenant de façon concomitante du Xeloda et des anticoagulants dérivés de la coumarine doivent être surveillés régulièrement.

Phénytoïne : une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne a été rapportée lors de l'administration concomitante du Xeloda et de la phénytoïne. Un contrôle régulier des patients prenant de façon concomitante de la phénytoïne avec du Xeloda doit être effectué afin de surveiller l'augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne.

Acide folinique: une étude de l'association Xeloda-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique du Xeloda et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie du Xeloda: la dose maximale tolérée (DMT) du Xeloda seul, en traitement intermittent, est de 3000 mg/m² par jour, alors qu'elle n'est que de 2000 mg/m² par jour, lorsqu'il est associé avec l'acide folinique (30 mg 2 fois par jour par voie orale).

Sorivudine et apparentés: une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydro-pyrimidine déshydrogénase par la sorivudine. Cette interaction qui peut entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique est potentiellement fatale. En conséquence, Xeloda ne doit pas être administré avec la sorivudine ou apparentés, telle que la brivudine (voir section 4.3 Contre-indications).

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 Xeloda doit être évitée.

Interaction avec le cytochrome P-450: lors des essais *in vitro*, à la concentration de 100 µmol/l, la capécitabine et ses métabolites n'ont pas révélé d'effet significatif sur l'activité des isozymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 et 3A4 des microsomes hépatiques humains P450.

Interferon alpha: associé à l'interferon alpha-2a (3 MIU/m² par jour), la DMT de Xeloda était de 2000 mg/m² par jour, alors qu'elle était de 3000 mg/m² par jour lorsque Xeloda était utilisé seul.

Interaction avec l'alimentation: dans tous les essais cliniques, les patients devaient prendre Xeloda 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 Xeloda selon ce

schéma. La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine (voir section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'étude de Xeloda chez la femme enceinte, toutefois on peut supposer que Xeloda administré chez la femme enceinte pourrait entraîner des malformations fœtales. Lors d'études de la toxicité au cours de la reproduction chez l'animal, l'administration de Xeloda a provoqué une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes. Ce sont des effets attendus des dérivés de la fluoropyrimidine. Xeloda est contre-indiqué au cours de la grossesse. Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par Xeloda. En cas de grossesse survenue en cours de traitement par Xeloda, les risques potentiels pour le fœtus doivent être expliqués.

Le passage de Xeloda dans le lait maternel n'est pas connu. Des quantités importantes de capécitabine et de ses métabolites ont été retrouvées dans le lait de souris allaitantes. L'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par Xeloda.

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

Xeloda peut provoquer des sensations de vertige, de fatigue et des nausées. Ces troubles peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études de phase III dans le cancer colorectal (596 patients) ont été les troubles gastro-intestinaux, en particulier des diarrhées, nausées, vomissements et stomatites et des syndromes main-pied. Le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) est caractérisé par des engourdissements, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdèmes avec ou sans douleur ou érythème, desquamations, vésications ou douleurs sévères. Les libellés suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence: très commun (>1/10), commun (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1 000, <1/100), rare (>1/10 000, <1/1 000) et très rare (<1/10 000, incluant les cas isolés).

Effets gastro-intestinaux

Très commun: diarrhées (48%, sévères 13%), nausées (38%, sévères 3%), vomissements (23%, sévères 3%), douleurs abdominales (11%, sévères 3%) et stomatites (24%, sévères 2%).

Commun: constipation (7%, sévères 0,3%), dyspepsie (5%, sévères 0,2%), douleur abdominale haute (6%, sévères 1%), sécheresse de la bouche (4%), ballonnements (4%) et selles impérieuses (3%).

Rare: effets en relation avec une inflammation/ulcération des muqueuses telles oesophagite, gastrite, duodénite, colite et hémorragie gastro-intestinale.

Effets cutanés

Très commun: syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire (53%, sévères 17%), dermatite (10%, sévères 0,2%).

Commun: alopecie (6%), sécheresse cutanée (7%, sévères 0,2%), éruption érythémateuse (5%, sévères 0,2%), hyperpigmentation cutanée (4%, sévères 0,2%), prurit (3%, sévères 0,3%), anomalies unguéales (3%) et desquamation localisée (2%).

Rare: réactions de photosensibilité, réactivation d'une radiosensibilité préexistante,

onycholyse, onychorrhexis, dépigmentation unguéale, dystrophie unguéale, fissures cutanées.

Effets indésirables généraux

Très commun : fatigue (21%, sévères 1,2%)

Commun : épisodes fébriles (8%, sévères 0,2%), faiblesse (7%, sévères 0,5%), asthénie (4%, sévères 0,5%), léthargie (3%, sévères 0,2%), douleur dans les membres (3%).

Effets neurologiques

Commun: céphalées (5%), paresthésie (3%), dysgueusie (5%), vertiges (5%), insomnie (3%) et hyperesthésie (2%). L'incidence des effets sévères n'a jamais dépassé 0,3 %, pour chacun de ces symptômes. La majorité des paresthésies a été observée de façon concomitante aux syndromes main-pied.

Rare: encéphalopathie, confusion et signes cérébelleux comme ataxie, dysarthrie, altération de l'équilibre et des anomalies de la coordination.

Effets cardiovasculaires

Commun: œdème des membres inférieurs (4%).

Peu fréquent: douleurs thoraciques, angines de poitrine, infarctus du myocarde.

Rare: insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, cardiomyopathie, mort subite, tachycardie, arythmies auriculaires incluant des fibrillations auriculaires, et extrasystoles ventriculaires.

Effets hépatobiliaires

Rare : tests de la fonction hépatique anormaux, jaunisse

Très rare: insuffisance hépatique, hépatite cholestatique

Effets hématologiques

Commun: résultats de laboratoires anormaux de grade 3 ou 4 (selon NCIC/CTC), diminution de l'hémoglobine (2%) et neutropénie (2%).

Peu fréquent: thrombopénie

Rare: dépression médullaire, pancytopénie. Effets en relation avec une dépression médullaire, une atteinte du système immunitaire, et/ou rupture des muqueuses comme des infections locales ou systémiques pouvant être fatales (incluant des étiologies bactérienne, fongique et virale) et septicémie.

Anomalies biologiques

Très commun: élévation de la bilirubine de grade 3 ou 4 (selon le NCIC/CTC) (23%).

Commun: phosphatases alcalines de grade 3 ou 4 (3%), hyperglycémie (6%).

Autres

Très commun: anorexie (10%, sévères 0,5%).

Commun: déshydratation (4%, sévères 1,7%), dyspnée (4%, sévères 0,2%), larmoiements (6%), conjonctivite (3%), diminution de l'appétit (7%), épistaxis (2%), perte de poids (3%), douleur dorsale (3%) et arthralgie (2%), et dépression (2%). Dans tous les cas, l'incidence des effets sévères n'a jamais excédé 0,3%.

Rare: douleur thoracique, myalgie, irritation oculaire et toux.

4.9 Surdosage

Les manifestations du surdosage aigu sont les suivantes : nausées, vomissements, diarrhées, mucite, 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: cytostatique (antimétabolite), Code ATC L01BC

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique du 5-fluorouracile (5-FU). L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques (voir section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). 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 moins élevés.

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.

Les résultats de deux études cliniques de phase III multicentriques conduites de façon identique, randomisées et contrôlées justifient l'utilisation du Xeloda en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par Xeloda (2510 mg/m²/jour pendant deux semaines, suivies d'une 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 du de folinate de calcium (leucovorine) (régime Mayo: 20 mg/m² de folinate de calcium (leucovorine) par voie intraveineuse suivis 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% (Xeloda) versus 16,7% (régime Mayo); p<0,0002. Le temps de progression médian était de 140 jours (Xeloda) versus 144 jours (régime Mayo). La survie médiane était de 392 jours (Xeloda) versus 391 jours (régime Mayo).

Actuellement, il n'y a pas de données disponibles comparant Xeloda en monothérapie avec des associations en première ligne.

Une analyse de la tolérance chez les patients 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 insuffisance rénale légère n=257 et 54% lorsque l'insuffisance rénale était modérée n=59) (voir section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). 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.

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 métabolisée de façon importante en 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 final 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 (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.

Liaison aux protéines: les études *in vitro* avec du plasma humain ont montré que la capécitabine, les 5'-DFCR, 5'-DFUR et 5-FU ont une liaison respective de 54%, 10%, 62% et 10% aux protéines plasmatiques et ce principalement à l'albumine.

Métabolisme: la capécitabine est d'abord métabolisée par la carboxylestérase hépatique en 5'-DFCR qui est ensuite convertie 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 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 catabolisée en métabolites inactifs, le dihydro-5-fluorouracil (FUH₂), l'acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA) et l'α-fluoro-β-alanine (FBAL) par l'intermédiaire de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), dont le taux est limitant. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (voir 4.3 Contre-indications et 4.4 Précautions spéciales et mises en garde spéciales).

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.

Pharmacocinétique chez des populations particulières: une analyse de la pharmacocinétique a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de Xeloda à la posologie de 1250 mg/m² deux fois par jour. Le sexe, la présence ou l'absence de métastases hépatiques avant traitement, le score de Karnofsky, la bilirubine totale, le taux de sérum-albumine, les 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 due à des 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 présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance de la créatinine n'a aucune influence évidente sur la pharmacocinétique du produit non métabolisé et du 5-FU. La clairance de la créatinine a une influence sur l'exposition systémique au 5'-DFUR (35% d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance de la créatinine diminue de 50%) et du FBAL (114% d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance de la créatinine diminue de 50%). Le FBAL est un métabolite sans activité anti-proliférative.

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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 induit 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 s'est montrée dénuée d'effet toxique au niveau hépatique et sur le système nerveux central. Une toxicité cardiovasculaire (un allongement des intervalles 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 cancérogénicité 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.

Dans les études d'embryotoxicité et de tératogénèse conduites chez la souris, des augmentations dose-dépendantes de la résorption foetale et de la tératogénicité qui ont été observées étaient. Des avortements et une mortalité embryonnaire ont été observés chez des singes à des doses élevées, mais sans indice d'un potentiel tératogène.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Corps du comprimé : lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune et rouge (E172), talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature: plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC

Contenu: 60 comprimés pelliculés (6 blisters de 10 comprimés)

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'instruction particulière.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited

40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
United Kingdom

- 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeloda 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

500 mg de capécitabine

Pour les excipients, cf. 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xeloda est indiqué en première ligne, en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique (voir section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xeloda doit être seulement prescrit par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des anti-cancéreux.

Posologie recommandée:

La posologie recommandée 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 sept jours. Les comprimés de Xeloda doivent être avalés avec un peu d'eau, dans les 30 minutes qui suivent les repas. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'une toxicité majeure.

Calcul de la dose de Xeloda en fonction de la surface corporelle :

Posologie de 1250 mg/m ²		Nombre de comprimés administrés le matin		Nombre de comprimés administrés le soir	
Surface corporelle (m ²)	Posologie par prise (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1.26	1500	-	3	-	3
1.27 - 1.38	1650	1	3	1	3
1.39 - 1.52	1800	2	3	2	3
1.53 - 1.66	2000	-	4	-	4
1.67 - 1.78	2150	1	4	1	4
1.79 - 1.92	2300	2	4	2	4
1.93 - 2.06	2500	-	5	-	5
2.07 - 2.18	2650	1	5	1	5

≥ 2.19	2800	2	5	2	5
--------	------	---	---	---	---

Ajustements posologiques en cours de traitement :

La toxicité due à l'administration de Xeloda 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. Les doses de Xeloda non prises en raison de la toxicité ne sont pas remplacées ou redonnées, mais au contraire le patient doit reprendre le schéma thérapeutique prévu. Les modifications posologiques recommandées en cas de toxicité figurent dans le tableau suivant :

Toxicité Grades NCIC*	Pendant une cycle de traitement	Ajustement posologique pour le cycle suivant (% de la posologie initiale)
<i>Grade 1</i>	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
<i>Grade 2</i>		
1 ^e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	100 %
2 ^e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
3 ^e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
4 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	
<i>Grade 3</i>		
1 ^e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
2 ^e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
3 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement	
<i>Grade 4</i>		
1 ^e apparition	Arrêter le traitement définitivement <i>ou</i> Si le médecin juge qu'il est préférable pour le patient de continuer, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %

* Les critères courants de toxicité du National Cancer Institute of Canada (NCIC) (version 1) ont été utilisés excepté pour le syndrome main-pied.

Ajustements posologiques 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 : Xeloda est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine avant traitement inférieure à 30 ml/min [Cockcroft et Gault]). Comparée à la population globale, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine avant

traitement comprise entre 30-50 ml/min) est augmentée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75% de la dose initiale. 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 lorsque qu'un patient développe un effet indésirable de grade 2, 3 ou 4 pendant le traitement et après ajustement de la posologie comme indiqué dans le tableau ci-dessus.

Chez l'enfant (moins de 18 ans): la tolérance et l'efficacité de Xeloda chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

Chez le sujet âgé : aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les événements indésirables sévères de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de plus de 80 ans comparés aux patients plus jeunes. Une surveillance attentive des patients âgés est recommandée.

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine,
Hypersensibilité connue à la capécitabine, au fluorouracile ou à l'un des excipients,
Chez les patients présentant un déficit connu à la dihydro-pyrimidine-déshydrogénase (DPD),
Pendant la grossesse et l'allaitement,
Chez les patients ayant une leucopénie, neutropénie ou thrombopénie sévère.
Chez les insuffisants hépatiques sévères,
Chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min),
Traitement par la sorivudine ou ses analogues chimiquement apparentés, telle que la brivudine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les effets toxiques limitant la posologie 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 : Xeloda peut induire la survenue de diarrhées, observées chez 48 % des patients traités. Les patients présentant des diarrhées sévères doivent être surveillés attentivement. En cas de déshydratation, une réhydratation hydro-électrolytique par voie parentérale est nécessaire. Un traitement anti-diarrhéique standard (ex: lopéramide) peut être utilisé. Les diarrhées de grade 2 selon la NCIC CTC sont définies comme une augmentation des selles jusqu'à 4 à 6 /jour ou des selles nocturnes, les diarrhées de grade 3 comme une augmentation des selles jusqu'à 7 à 9 /jour ou une diarrhée profuse et malabsorption. Les diarrhées de grade 4 correspondent à une augmentation des selles jusqu'à 10 ou plus /jour ou des diarrhées très sanglantes ou la nécessité d'un apport parentéral. En cas d'apparition de diarrhées de grade 2, 3 ou 4, l'administration de Xeloda devra être interrompue immédiatement jusqu'à la résolution des diarrhées ou leur régression à une intensité de grade 1. Après des diarrhées de grade 3 ou 4, les doses ultérieures de Xeloda devront être diminuées ou le traitement devra être interrompu de façon définitive (grade 4).

Le *syndrome main-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 grade 1 se définit par: engourdissement, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdème sans douleur ou érythème des mains et/ou des pieds et/ou inconfort qui n'empêchent pas les activités normales du patient.

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

Le syndrome main-pied de grade 3 se définit par la présence d'une desquamation humide, d'ulcérations, de vésications et de douleurs sévères des mains et/ou des pieds, et/ou d'un inconfort sévère, empêchant le patient de travailler ou d'effectuer ses activités quotidiennes.

Si un syndrome main-pied de grade 2 ou 3 survient, l'administration de Xeloda doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1. Après un syndrome main-pied de grade 3, les doses ultérieures de Xeloda devront être diminuées.

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. Ces événements indésirables peuvent être plus fréquents chez les patients aux antécédents de coronaropathies. Des cas d'arythmie cardiaque, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie ont été rapportés chez des patients traités par Xeloda. 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 section 4.8, Effets indésirables).

Hypo-ou hypercalcémie. Une hypo- ou une hypercalcémie a été rapportée au cours du traitement par Xeloda. La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypo- ou une hypercalcémie préexistante (voir section 4.8 Effets indésirables).

Atteinte du système nerveux central ou périphérique. La prudence doit être observée en cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique: métastases cérébrales ou neuropathie par exemple (voir section 4.8 Effets indésirables).

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 Xeloda.

Insuffisance hépatique. En l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les insuffisants hépatiques, Xeloda doit être administré avec précautions chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, qu'il y ait présence ou pas de métastases hépatiques. L'administration de Xeloda doit être interrompue lorsque sont observées des élévations de la bilirubine liées au traitement 3 x supérieures aux valeurs normales ou des élévations des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT) liées au traitement 2,5 x supérieures aux valeurs normales. Le traitement peut être repris lorsque ces élévations ont disparu ou sont revenues au grade 1.

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

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

Interaction avec d'autres médicaments :

Anticoagulants coumariniques : des altérations des paramètres de la coagulation et/ou du temps de saignement ont été rapportées chez des patients prenant de façon concomitante du Xeloda et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone. Le mécanisme de l'interaction avec les anticoagulants dérivés de la coumarine n'est pas élucidé. Les événements sont survenus dans les jours voire les mois suivant le début du traitement par Xeloda et dans quelques cas dans le mois suivant l'arrêt du traitement. Les paramètres de la coagulation (TP ou INR) des patients prenant de façon concomitante du Xeloda et des anticoagulants dérivés de la coumarine doivent être surveillés régulièrement.

Phénytoïne : une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne a été rapportée lors de l'administration concomitante du Xeloda et de la phénytoïne. Un contrôle régulier des patients prenant de façon concomitante de la phénytoïne avec du Xeloda doit être effectué afin de surveiller l'augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne.

Acide folinique: une étude de l'association Xeloda-acide folinique a montré que l'acide folinique n'exerce aucun effet important sur la pharmacocinétique du Xeloda et de ses métabolites. L'acide folinique influe cependant sur la pharmacodynamie du Xeloda: la dose maximale tolérée (DMT) du Xeloda seul, en traitement intermittent, est de 3000 mg/m² par jour, alors qu'elle n'est que de 2000 mg/m² par jour, lorsqu'il est associé avec l'acide folinique (30 mg x 2/jour par voie orale).

Sorivudine et apparentés: une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la sorivudine et le 5-FU a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydro-pyrimidine déshydrogénase par la sorivudine. Cette interaction qui peut entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique est potentiellement fatale. En conséquence, Xeloda ne doit pas être administré avec la sorivudine ou apparentés, telle que la brivudine (voir section 4.3 Contre-indications).

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 Xeloda doit être évitée.

Interaction avec le cytochrome P-450: lors des essais *in vitro*, à la concentration de 100 µmol/l, la capécitabine et ses métabolites n'ont pas révélé d'effet significatif sur l'activité des isozymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 et 3A4 des microsomes hépatiques humains P450.

Interferon alpha: associé à l'interferon alpha-2a (3 MIU/m² par jour), la DMT de Xeloda était de 2000 mg/m² par jour, alors qu'elle était de 3000 mg/m² par jour lorsque Xeloda était utilisé seul.

Interaction avec l'alimentation: dans tous les essais cliniques, les patients devaient prendre Xeloda 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 Xeloda selon ce

schéma. La prise de nourriture diminue l'absorption de la capécitabine (voir section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'étude de Xeloda chez la femme enceinte, toutefois on peut supposer que Xeloda administré chez la femme enceinte pourrait entraîner des malformations foetales. Lors d'études de la toxicité au cours de la reproduction chez l'animal, l'administration de Xeloda a provoqué une mortalité embryonnaire et des effets tératogènes. Ce sont des effets attendus des dérivés de la fluoropyrimidine. Xeloda est contre-indiqué au cours de la grossesse. Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours du traitement par Xeloda. En cas de grossesse survenue sous Xeloda, les risques potentiels pour le fœtus doivent être expliqués.

Le passage de Xeloda dans le lait maternel n'est pas connu. Des quantités importantes de capécitabine et de ses métabolites ont été retrouvées dans le lait de souris allaitantes. L'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par Xeloda.

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

Xeloda peut provoquer des sensations de vertige, de fatigue et des nausées. Ces troubles peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études de phase III dans le cancer colorectal (596 patients) ont été les troubles gastro-intestinaux, en particulier des diarrhées, nausées, vomissements et stomatites et des syndromes main-pied. Le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire) est caractérisé par des engourdissements, dysesthésie/paresthésie, fourmillements, œdèmes avec ou sans douleur ou érythème, desquamations, vésications ou douleurs sévères. Les titres suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence: très commun (>1/10), commun (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1 000, <1/100), rare (>1/10 000, <1/1 000) et très rare (<1/10 000, incluant les cas isolés).

Effets gastro-intestinaux

Très commun: diarrhées (48% , sévères 13%), nausées (38%, sévères 3%), vomissements (23%, sévères 3%), douleurs abdominales (11%, sévères 3%) et stomatites (24%, sévères 2%).

Commun: constipation (7%, sévères 0,3%), dyspepsie (5%, sévères 0,2%), douleur abdominale haute (6%, sévères 1%), sécheresse de la bouche (4%), ballonnements (4%) et selles impérieuses (3%).

Rare: effets en relation avec une inflammation/ulcération des muqueuses telles oesophagite, gastrite, duodénite, colite et hémorragie gastro-intestinale.

Effets cutanés

Très commun: syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire (53%, sévères 17%), dermatite (10%, sévères 0,2%).

Commun: alopecie (6%), sécheresse cutanée (7%, sévères 0,2%), éruption érythémateuse (5%, sévères 0,2%), hyperpigmentation cutanée (4%, sévères 0,2%), prurit (3%, sévères 0,3%), anomalies unguéales (3%) et desquamation localisée (2%).

Rare : réactions de photosensibilité, réactivation d'une radiosensibilité préexistante,

onycholyse, onychorrhexis, dépigmentation unguéale, dystrophie unguéale, fissures cutanées.

Effets indésirables généraux

Très commun : fatigue (21%, sévères 1,2%)

Commun : épisodes fébriles (8%, sévères 0,2%), faiblesse (7%, sévères 0,5%), asthénie (4%, sévères 0,5%), léthargie (3%, sévères 0,2%), douleur dans les membres (3%).

Effets neurologiques

Commun: céphalées (5%), paresthésie (3%), dysgueusie (5%), vertiges (5%), insomnie (3%) et hyperesthésie (2%). L'incidence des effets sévères n'a jamais dépassé 0,3 %, pour chacun de ces symptômes. La majorité des paresthésies a été observée de façon concomitante aux syndromes main-pied.

Rare: encéphalopathie, confusion et signes cérébelleux comme ataxie, dysarthrie, altération de l'équilibre et coordination anormale.

Effets cardiovasculaires

Commun: oedème des membres inférieurs (4%).

Peu fréquent: douleurs thoraciques, angines de poitrine, infarctus du myocarde.

Rare: insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, cardiomyopathie, mort subite, tachycardie, arythmies auriculaires incluant des fibrillations auriculaires, et extrasystoles ventriculaires.

Effets hépatobiliaires

Rare : tests de la fonction hépatique anormaux, jaunisse

Très rare: insuffisance hépatique, hépatite cholestatique

Effets hématologiques

Commun: résultats de laboratoires anormaux de grade 3 ou 4 (selon NCIC/CTC), diminution de l'hémoglobine (2%) et neutropénie (2%).

Peu fréquent: thrombopénie

Rare: dépression médullaire osseuse et pancytopénie. Evénements en relation avec la dépression médullaire osseuse, atteinte du système immunitaire, et/ou rupture des muqueuses comme infections systémiques locales et fatales (incluant des étiologies bactérienne, fongique et virale) et septicémie.

Anomalies biologiques

Très commun: élévation de la bilirubine de grade 3 ou 4 (selon le NCIC/CTC) (23%).

Commun: phosphatases alcalines de grade 3 ou 4 (3%), hyperglycémie (6%).

Autres

Très commun: anorexie (10%, sévères 0,5%).

Commun: déshydratation (4%, sévères 1,7%), dyspnée (4%, sévères 0,2%), larmoiements (6%), conjonctivite (3%), diminution de l'appétit (7%), épistaxis (2%), perte de poids (3%), douleur dorsale (3%) et arthralgie (2%), et dépression (2%). Dans tous les cas, l'incidence des effets sévères n'a jamais excédé 0,3%.

Rare: douleur thoracique, myalgie, irritation oculaire et toux.

4.9 Surdosage

Les manifestations du surdosage aigu sont les suivantes : nausées, vomissements, diarrhées, mucite, 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: cytostatique (antimétabolite), Code ATC L01BC

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 section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). 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.

Il semble que le métabolisme du 5-FU par la voie anabolique bloque 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.

Les résultats de deux études cliniques de phase III de protocole identique, multicentrique, randomisée et contrôlée justifient l'utilisation du Xeloda en première ligne dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Dans ces essais, 603 patients ont été randomisés pour le traitement par Xeloda (2510 mg/m²/jour pendant deux semaines, suivis d'une 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 suivis 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% (Xeloda) versus 16,7% (régime Mayo); p<0,0002. Le temps de progression médian était de 140 jours (Xeloda) versus 144 jours (régime Mayo). La survie médiane était de 392 jours (Xeloda) versus 391 jours (régime Mayo).

Actuellement, il n'y a pas de données disponibles comparant Xeloda en monothérapie avec des associations en première ligne.

Une analyse de la tolérance chez les patients 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 insuffisance rénale légère n=257 et 54% lorsque l'insuffisance rénale était modérée n=59) (voir section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). 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.

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 (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.

Liaison aux protéines: 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%.

Métabolisme: 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 en métabolites inactifs, le dihydro-5-fluorouracil (FUH₂), l'acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA) et l'α-fluoro-β-alanine (FBAL) par l'intermédiaire de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), dont le taux est limitant. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (voir 4.3 Contre-indications et 4.4 Précautions spéciales et mises en garde spéciales).

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.

Pharmacocinétique chez des populations particulières: une analyse de la pharmacocinétique a été réalisée chez 505 patients présentant un cancer colorectal après l'administration de Xeloda 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 présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance de la créatinine n'a aucune influence évidente sur la pharmacocinétique du produit intact et du 5-FU. La clairance de la créatinine a une influence sur l'exposition systémique au 5'-DFUR (35% d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance de la créatinine diminue de 50%) et du FBAL (114% d'augmentation dans l'ASC lorsque la clairance de la créatinine diminue de 50%). FBAL est un métabolite sans activité anti-proliférative.

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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.

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Corps du comprimé : lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune et rouge (E172), talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature: plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC

Contenu: 120 comprimés pelliculés (12 blisters de 10 comprimés)

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'instruction particulière.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road

Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
United Kingdom

- 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
United Kingdom

Autorisation de fabrication délivrée le 31 mai 1993, révisé le 28 novembre 1996, par la Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall. Londres SW8 5 NQ.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

- **AUTRES CONDITIONS**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeloda 150 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de capécitabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Colorants: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune et rouge (E172)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire attentivement la notice avant toute utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Royaume-Uni

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

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

**MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeloda 150 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

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

Roche Registration Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeloda 500 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de capécitabine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Colorants: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune et rouge (E172)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire attentivement la notice avant toute utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Royaume-Uni

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

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

**MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xeloda 500 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

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

Roche Registration Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

B. NOTICE

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Xeloda et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Informations nécessaires avant de prendre Xeloda
3. Comment prendre Xeloda ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xeloda ?

Xeloda 150 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

- La substance active est la capécitabine (150 mg par comprimé pelliculé)
- Les autres composants sont :
Corps du comprimé: lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
Pelliculage: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune et rouge (E172), talc.

Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Royaume-Uni

Nom du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

1. QU'EST-CE QUE XELODA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Les comprimés pelliculés Xeloda à 150 mg sont disponibles en boîtes de 60.

Xeloda appartient au groupe des médicaments appelés « agents cytotoxiques » qui bloquent la croissance des cellules cancéreuses. Xeloda contient comme substance active de la capécitabine, qui elle-même n'est pas un agent cytotoxique. Ce n'est qu'après avoir été absorbée dans l'organisme qu'elle est transformée en un agent cytotoxique (davantage dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux).

Xeloda est prescrit par les médecins pour le traitement du cancer du côlon ou du cancer rectal.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE XELODA

Ne pas prendre Xeloda:

- si vous êtes hypersensible (allergique) à la capécitabine ou à l'un des autres composants contenus dans Xeloda. Vous devez informer votre médecin si vous savez que vous êtes allergique ou que vous présentez une hypersensibilité à Xeloda. Ne prenez pas Xeloda en cas de grossesse ou d'allaitement ou si vous présentez des troubles au niveau du sang, du foie ou des reins.

Prendre des précautions particulières avec Xeloda:

Avant le début du traitement, informez votre médecin:

- si vous avez une maladie du foie ou des reins
- si vous avez ou avez eu d'autres maladies, telles que des problèmes cardiaques ou des douleurs thoraciques.
- si vous avez des troubles du système nerveux
- si vous avez un déséquilibre du calcium
- si vous avez du diabète.

Prise de Xeloda avec des aliments et des boissons:

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

Grossesse

Avant le début du traitement, vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous envisagez une grossesse. Vous ne devez pas prendre Xeloda si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter si vous êtes traitée par Xeloda.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

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

Prise d'autres médicaments:

Avant le début du traitement, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux non prescrits par un médecin. Ceci est extrêmement important car l'utilisation de plusieurs médicaments à la fois peut augmenter ou diminuer l'effet de ces médicaments. Vous devez être particulièrement prudent si vous prenez des médicaments pour la goutte (allopurinol), des fluidifiants pour le sang (coumarine, warfarine), certains anti-viraux (sorivudine ou brivudine) ou des médicaments contre les convulsions ou les tremblements (phénytoïne).

3. COMMENT PRENDRE XELODA

Les comprimés de Xeloda doivent être **avalés avec de l'eau**.

Votre médecin vous a prescrit une dose et un schéma de traitement qui est adapté à *votre cas*. Votre médecin peut être amené à vous prescrire à la fois des comprimés à *150 mg* et des comprimés à *500 mg* à chaque prise.

- prenez les comprimés dans la combinaison prescrite par votre médecin pour votre dose du **matin** et celle du **soir**
- prenez les comprimés dans les **30 minutes suivant la fin d'un repas** (petit déjeuner ou dîner)
- il est important que vous preniez la totalité de votre traitement tel qu'il vous ont été prescrit par votre médecin.

Il est recommandé de prendre Xeloda pendant 14 jours suivis d'une période d'arrêt de traitement de 7 jours (sans prise du médicament), soit au total un cycle de 21 jours. Votre médecin déterminera combien de cycles de traitement vous seront nécessaires.

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

Si vous oubliez de prendre Xeloda :

Ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et ne doublez pas la dose suivante, mais au contraire, continuez à suivre votre schéma de traitement habituel et contactez votre médecin.

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par Xeloda est arrêté.

Il n'y a pas d'effets secondaires pouvant survenir lors de l'arrêt du traitement par Xeloda.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Xeloda est susceptible d'avoir des effets secondaires.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Xeloda sont:

- diarrhées, nausées, vomissements, stomatites (aphtes dans la bouche ou dans la gorge), douleurs abdominales,
- réaction cutanée main-pied (les paumes des mains et les plantes des pieds sont le siège de picotements, elles deviennent engourdies, douloureuses, gonflées ou rouges), éruption, sécheresse ou démangeaisons de la peau,
- fatigue

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

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

- **diarrhée**: quand vous avez plus de 4 selles chaque jour ou une diarrhée nocturne,
- **vomissement**: quand vous vomissez plus d'une fois par 24 heures,
- **nausée**: quand vous perdez l'appétit et que la quantité de nourriture que vous mangez chaque jour est très inférieure à la normale,
- **stomatite**: quand vous avez des douleurs, une rougeur, un gonflement ou des aphtes dans la bouche,
- **réaction cutanée main-pied** : quand vous avez une douleur, un œdème et une rougeur des mains et/ou des pieds.

S'ils sont rapidement pris en charge, ces effets indésirables s'améliorent habituellement en 2 à

3 jours après l'arrêt du traitement. S'ils persistent en revanche, contactez immédiatement votre médecin.

Votre médecin pourra vous demander de reprendre votre traitement à une dose plus faible.

D'autres effets indésirables moins fréquents et d'intensité habituellement modérée ont été observés: diminution du nombre des globules blancs ou des globules rouges, éruptions cutanées, légère perte des cheveux, lassitude, fièvre, faiblesse, somnolence, maux de tête, sensation d'engourdissement ou de picotements, modifications du goût, sensations de vertige, insomnie, gonflement des jambes, perte d'appétit, constipation et déshydratation.

Si ces effets indésirables ou d'autres effets inattendus vous inquiètent, parlez-en à votre médecin. Si vous remarquez des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER XELODA ?

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants

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

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte

Autres informations

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Rue Dantestraat 75
B-1070 Bruxelles-Brussel
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

Zie/voir/siehe België/Belgique/Belgien

Danmark

Roche a/s
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Postbus 42
NL-3640 AA Mijdrecht
Tel: +31 (0) 297 232000

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Kristoffer Robinsvei 13
N-0978 Oslo
Tlf: + 47 -22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών
GR-151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ: +30 (0) 1 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Wien
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Productos Roche S.A.
c/ Josefa Valcárcel, nº 42
E-28027 Madrid
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Produits Roche
52, boulevard du Parc
F-92521 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
3 Richview
IRL – Clonskeagh, Dublin 14
Tel: +353 (0) 1 283 7977

Ísland

Roche a/s
c/o Thorarensen Lyf ehf
Vatnagarðar 18
IS-104 Reykjavík
Tel: +354 530 7100

Italia

Roche S.p.A.
Via G.B. Stucchi 110
I-20052 Monza
Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249-1
P-2720-413 Amadora
Tel: +351 - 21 425 70 00

Suomi/Finland

Roche Oy
Sinimäentie 10 A
FIN-02630 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: +358 (0) 9 525 331

Sverige

Roche AB
Box 47327
S-100 74 Stockholm
Tlf: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY - UK
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Xeloda et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Informations nécessaires avant de prendre Xeloda
3. Comment prendre Xeloda ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xeloda ?

Xeloda 500 mg comprimés pelliculés
Capécitabine

- La substance active est la capécitabine (500 mg par comprimé pelliculé)
- Les autres composants sont :
Corps du comprimé: lactose anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.
Pelliculage: dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune et rouge (E172), talc.

Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Royaume-Uni

Nom du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

1. QU'EST-CE QUE XELODA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Les comprimés pelliculés Xeloda à 500 mg sont disponibles en boîtes de 120.

Xeloda appartient au groupe des médicaments appelés « agents cytotoxiques » qui bloque la croissance des cellules cancéreuses. Xeloda contient comme substance active de la capécitabine, qui elle-même n'est pas un agent cytotoxique. Ce n'est qu'après avoir été absorbée dans l'organisme qu'elle est transformée en un agent cytotoxique (davantage dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux).

Xeloda est prescrit par les médecins pour le traitement du cancer du côlon ou du cancer rectal.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE XELODA

Ne pas prendre Xeloda:

- si vous êtes hypersensible (allergique) à la capécitabine ou à l'un des autres composants contenus dans Xeloda. Vous devez informer votre médecin si vous savez que vous êtes allergique ou que vous présentez une hypersensibilité à Xeloda. Ne prenez pas Xeloda en cas de grossesse ou d'allaitement ou si vous avez des troubles du sang, du foie ou des reins.

Prendre des précautions particulières avec Xeloda:

Avant le début du traitement, informez votre médecin:

- si vous avez une maladie du foie ou des reins
- si vous avez ou avez eu d'autres maladies, telles que des problèmes cardiaques ou des douleurs thoraciques.
- si vous avez des troubles du système nerveux
- si vous avez un déséquilibre en calcium
- si vous avez un diabète.

Prise de Xeloda avec des aliments et des boissons:

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

Grossesse

Avant le début du traitement, vous devez prévenir votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, ou si vous envisagez une grossesse. Vous ne devez pas prendre Xeloda si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter si vous êtes traitée par Xeloda.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

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

Prise d'autres médicaments:

Avant le début du traitement, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux non prescrits par un médecin. Ceci est extrêmement important car l'utilisation de plusieurs médicaments à la fois peut augmenter ou diminuer l'effet de ces médicaments. Vous devez être particulièrement prudent si vous prenez des médicaments pour la goutte (allopurinol), des fluidifiants pour le sang (coumarine, warfarine), certains anti-viraux (sorivudine ou brivudine) ou des médicaments contre les convulsions ou les tremblements (phénytoïne).

3. COMMENT PRENDRE XELODA

Les comprimés de Xeloda doivent être **avalés avec de l'eau**.

Votre médecin vous a prescrit une dose et un schéma de traitement qui est adapté à *votre cas*. Votre médecin peut être amené à vous prescrire à la fois des comprimés à *150 mg* et des comprimés à *500 mg* à chaque prise.

- prenez les comprimés dans la combinaison prescrite par votre médecin pour votre dose du **matin** et celle du **soir**

- prenez les comprimés dans les **30 minutes suivant la fin d'un repas** (petit déjeuner ou dîner)
- il est important que vous preniez tous les comprimés qui vous ont été prescrits par votre médecin.

Il est recommandé de prendre Xeloda pendant 14 jours suivis d'une période d'arrêt de traitement de 7 jours (sans prise du médicament), soit au total un cycle de 21 jours. Votre médecin déterminera combien de cycles de traitement vous seront nécessaires.

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

Si vous oubliez de prendre Xeloda :

Ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et ne doublez pas la dose suivante, mais au contraire, continuez à suivre votre schéma de traitement habituel et contactez votre médecin.

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par Xeloda est arrêté.

Il n'y a pas d'effets secondaires pouvant survenir lors de l'arrêt du traitement par Xeloda.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Xeloda est susceptible d'avoir des effets secondaires.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Xeloda sont:

- diarrhées, nausées, vomissements, stomatites (aphtes dans la bouche, la gorge), douleurs abdominales,
- réaction cutanée main-pied (les paumes des mains et les plantes des pieds sont le siège de picotements, elles deviennent engourdies, douloureuses, gonflées ou rouges), éruption, sécheresse ou démangeaisons de la peau,
- fatigue

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

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

- **diarrhée**: quand vous avez plus de 4 selles chaque jour ou une diarrhée nocturne,
- **vomissement**: quand vous vomissez plus d'une fois par 24 heures,
- **nausée**: quand vous perdez l'appétit et que la quantité de nourriture que vous mangez chaque jour est très inférieure à la normale,
- **stomatite**: quand vous avez des douleurs, une rougeur, un gonflement ou des aphtes dans la bouche,
- **réaction cutanée main-pied** : quand vous avez une douleur, un œdème et une rougeur des mains et/ou des pieds.

S'ils sont rapidement pris en charge, ces effets indésirables s'améliorent habituellement en 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement. S'ils persistent en revanche, contactez immédiatement votre médecin.

Votre médecin pourra vous demander de reprendre votre traitement à une dose plus faible.

D'autres effets indésirables moins fréquents et d'intensité habituellement modérée ont été observés: diminution du nombre des globules blancs ou des globules rouges, éruptions cutanées, légère perte des cheveux, lassitude, fièvre, faiblesse, somnolence, maux de tête, sensation d'engourdissement ou de picotements, modifications du goût, sensations de vertige, insomnie, gonflement des jambes, perte d'appétit, constipation et déshydratation.

Si ces effets indésirables ou d'autres effets inattendus vous inquiètent, parlez-en à votre médecin. Si vous remarquez des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER XELODA ?

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants

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

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte

Autres informations

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Rue Dantestraat 75
B-1070 Bruxelles-Brussel
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

Zie/voir/siehe België/Belgique/Belgien

Danmark

Roche a/s
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Postbus 42
NL-3640 AA Mijdrecht
Tel: +31 (0) 297 232000

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Kristoffer Robinsvei 13
N-0978 Oslo
Tlf: + 47 -22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών
GR-151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ: +30 (0) 1 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Wien
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Productos Roche S.A.
c/ Josefa Valcárcel, nº 42
E-28027 Madrid
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Produits Roche
52, boulevard du Parc
F-92521 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
3 Richview
IRL – Clonskeagh, Dublin 14
Tel: +353 (0) 1 283 7977

Ísland

Roche a/s
c/o Thorarensen Lyf ehf
Vatnagarðar 18
IS-104 Reykjavík
Tel: +354 530 7100

Italia

Roche S.p.A.
Via G.B. Stucchi 110
I-20052 Monza
Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249-1
P-2720-413 Amadora
Tel: +351 - 21 425 70 00

Suomi/Finland

Roche Oy
Sinimäentie 10 A
FIN-02630 Espoo/Esbo
Puh/Tlf: +358 (0) 9 525 331

Sverige

Roche AB
Box 47327
S-100 74 Stockholm
Tlf: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY - UK
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}