

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

XELODA® capécitabine

PH, PRS
 $T \leq +30^\circ\text{C}$

Commercialisation en ville : octobre 2005

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	CIP
XELODA® 150 mg, comprimés pelliculés non sécables, boîte de 60 comprimés	70,45 €	365 745.6
XELODA® 500 mg, comprimés pelliculés non sécables, boîte de 120 comprimés	421,70 €	365 746.2

SMR Important

- dans le traitement du cancer gastrique avancé
- dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection
- dans le traitement du cancer colorectal métastatique indiqué en première ligne en monothérapie
- en association au docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique
- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée

ASMR De niveau V (pas d'amélioration)

- dans le traitement du cancer gastrique avancé par rapport au 5-fluoro-uracile (5-FU)
- dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection (par rapport à l'association 5-fluoro-uracile et acide folinique)

Apport thérapeutique important

- dans le traitement du cancer colorectal métastatique indiqué en première ligne en monothérapie
- en association au docétaxel, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique
- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée

La capécitabine (Xeloda®) est un antinéoplasique. Ce carbamate de fluoropyrimidine non cytotoxique s'administre par voie orale et se comporte comme un précurseur du 5-fluoro-uracile (5-FU), composé cytotoxique qui perturbe la synthèse de l'ADN et inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique et des protéines

La capécitabine (Xeloda®) est indiquée :

- en première ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine
- dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (Stade C de Dukes) après résection
- en première ligne en monothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique
- en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine
- en association au docétaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline
- en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec aux taxanes et à une chimiothérapie ayant comporté une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée

1. Conditions de prescription et de délivrance

Mentions réglementaires

- Prescription hospitalière (PH)
- Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière (SP) pendant le traitement (cf. partie suivante « suivi thérapeutique »)
- Vérifier la qualification du prescripteur (médecin hospitalier, spécialité)
- Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et du prescripteur, ainsi que la spécialité de ce dernier

■ Contre-indications

- ▶ Leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère
- ▶ Insuffisance hépatique sévère
- ▶ Insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min)
- ▶ Hypersensibilité connue à la capécitabine et à l'un de ses constituants ou au 5-FU
- ▶ Antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine
- ▶ Déficit connu en dihydro-pyrimidine-déshydrogénase
- ▶ Traitement par la sorivudine ou analogues (brivudine)
- ▶ Pendant la grossesse et l'allaitement

▶ **Excipient à effet notoire :** Lactose

■ Interactions médicamenteuses

- ▶ Association à l'allopurinol : À éviter car peut entraîner une baisse de l'activité du 5-FU
- ▶ Association à la phénytoïne : Augmentation possible de la concentration plasmatique de l'antiépileptique nécessitant un contrôle régulier des patients et un ajustement éventuel de la dose de phénytoïne
- ▶ Association avec des anticoagulants coumariniques (warfarine) : Effectuer une surveillance régulière de l'INR et un ajustement éventuel de la dose d'anticoagulant
- ▶ Anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Contraception :** les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter toute grossesse durant le traitement
- ▶ **Grossesse :** La capécitabine est contre-indiquée
- ▶ **Allaitement :** À interrompre avant d'initier un traitement par la capécitabine (manque de données)

■ Précautions d'emploi

- ▶ Chez les sujets présentant une hypo- ou une hypercalcémie
- ▶ En cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique
- ▶ Chez les sujets atteints de diabète sucré ou souffrant de troubles électrolytiques car la capécitabine peut les aggraver
- ▶ Chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque significative, de troubles du rythme, d'angine de poitrine (risques de manifestations cardiotoxiques)
- ▶ Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée
- ▶ Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée

Lors du traitement en cas d'apparition de :

- ▶ Diarrhées de grade 2, 3 et 4 : Arrêter immédiatement la prise de capécitabine jusqu'à résolution des diarrhées ou régression à une intensité de grade 1
- ▶ Syndrome main-pied (réaction cutanée main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire ou érythème des extrémités chimio-induit) de grade 3 et 4 : Arrêter immédiatement la prise de capécitabine jusqu'à disparition des symptômes ou régression à une intensité de grade 1

■ En pratique

- ▶ La capécitabine peut-être remise dans un emballage ordinaire

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

- ▶ Cancer gastrique avancé : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, pour le traitement du cancer gastrique avancé, la dose recommandée de capécitabine est de 1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. La première dose de capécitabine est administrée le soir du jour 1 et la dernière dose le matin du jour 15. Si l'épirubicine est associée au traitement, la dose recommandée de capécitabine est de 625 mg/m² deux fois par jour, en continu. L'épirubicine à la dose de 50 mg/m² doit être administrée le jour 1, en bolus, toutes les 3 semaines. Le sel de platine cisplatin, à la dose de 60 mg/m² (en trithérapie) – 80 mg/m² (en bithérapie) ou oxaliplatine à la dose de 130 mg/m²) doit être administré le jour 1, en perfusion intraveineuse de 2 heures, toutes les 3 semaines
- ▶ 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)
- ▶ Cancer colorectal, du côlon et du sein : En monothérapie, la capécitabine s'administre à la dose de 1250 mg/m² matin et soir pendant 14 jours suivis de 7 jours sans traitement
En association avec le docétaxel, la dose de capécitabine est associée à 75 mg/m² de docétaxel en perfusion d'une heure toutes les 3 semaines
- ▶ Cancer gastrique avancé : La capécitabine s'administre à la dose de 1000 mg/m² matin et soir pendant 14 jours suivis de 7 jours sans traitement. Si l'épirubicine est associée au traitement, la dose recommandée de capécitabine est de 625 mg/m² deux fois par jour en continu
- ▶ Chaque cycle de chimiothérapie dure ainsi trois semaines (21 jours)

- Dans le cancer du côlon en situation adjuvante, la durée maximale de traitement correspond à 8 cycles de chimiothérapie (24 semaines)

Tableau 1. Posologie standard et plan de prise de la capécitabine (Xeloda®) en fonction de la surface corporelle dans ses indications (hors cancer gastrique avancé). Posologie de 1250 mg/m² (2 fois par jour)

Surface corporelle (m ²)	Posologie par prise (mg)	Nombre de comprimés à avaler le matin		Nombre de comprimés à avaler le soir	
		capécitabine (Xeloda®) 150mg	capécitabine (Xeloda®) 500mg	capécitabine (Xeloda®) 150mg	capécitabine (Xeloda®) 500mg
≤ à 1,26	1500	-	3	-	3
1,27 à 1,38	1650	1	3	1	3
1,39 à 1,52	1800	2	3	2	3
1,53 à 1,66	2000	-	4	-	4
1,67 à 1,78	2150	1	4	1	4
1,79 à 1,92	2300	2	4	2	4
1,93 à 2,06	2500	-	5	-	5
2,07 à 2,18	2650	1	5	1	5
≥ à 2,19	2800	2	5	2	5

Tableau 2. Posologie standard et plan de prise de la capécitabine (Xeloda®) en fonction de la surface corporelle dans le traitement du cancer gastrique avancé. Posologie de 1000 mg/m² (2 fois par jour)

Surface corporelle (m ²)	Posologie par prise (mg)	Nombre de comprimés à avaler le matin		Nombre de comprimés à avaler le soir	
		capécitabine (Xeloda®) 150mg	capécitabine (Xeloda®) 500mg	capécitabine (Xeloda®) 150mg	capécitabine (Xeloda®) 500mg
≤ à 1,26	1150	1	2	1	2
1,27 à 1,38	1300	2	2	2	2
1,39 à 1,52	1450	3	2	3	2
1,53 à 1,66	1600	4	2	4	2
1,67 à 1,78	1750	5	2	5	2
1,79 à 1,92	1800	2	3	2	3
1,93 à 2,06	2000	-	4	-	4
2,07 à 2,18	2150	1	4	1	4
≥ à 2,19	2300	2	4	2	4

⚠ Adaptation posologique

- Chez l'insuffisant rénal modéré : La posologie est réduite de 25 % pour une dose initiale de 1250 mg/m²
- Chez le sujet âgé : Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire
- Chez le sujet âgé de plus de 60 ans : Surveiller l'apparition d'effets de grade 3 ou 4, plus fréquents dans cette population, notamment les effets gastro-intestinaux
- En cas d'effets indésirables : La posologie peut être réduite, dans ce cas, la dose de capécitabine ne sera pas ré-augmentée ultérieurement

Tableau 3. Adaptation de la posologie de la capécitabine (Xeloda®) en fonction de la toxicité des effets indésirables

Toxicité en grades	Pendant un cycle de traitement	Adaptation posologique pour le cycle suivant (% de la posologie initiale)
GRADE 1	Maintenir la posologie	Maintenir la posologie
GRADE 2 :		
1 ^e apparition		100 %
2 ^e apparition	Interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	75 %
3 ^e apparition		50 %
4 ^e apparition	Arrêter définitif du traitement	
GRADE 3 :		
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 définitif du traitement	
GRADE 4 :		
1 ^e apparition	Arrêt définitif du traitement ou selon la volonté du médecin, interrompre le traitement jusqu'à retour au grade 0-1	50 %
2 ^e apparition	Arrêter définitif du traitement	

■ Modalités d'administration

- Avaler les comprimés de capécitabine dans les trente minutes suivant le petit-déjeuner et le dîner
- Ne pas croquer, mâcher ou écraser les comprimés
- Les avaler entiers avec un verre d'eau

■ Observance

- En cas d'oubli d'une prise : Ne pas prendre les comprimés oubliés, ni doubler la dose lors de la prise suivante mais contacter le médecin traitant

■ Conservation

- T ≤ 30°C
- Conserver les comprimés dans leur blister et dans la boîte jusqu'au moment de l'administration

■ Suivi thérapeutique

- Vérifier la numération de la formule sanguine (NFS) avant de débuter chaque nouvelle cure de chimiothérapie, tous les 21 jours, et après chaque cure
- Surveiller l'apparition d'effets indésirables dont la toxicité peut nécessiter un arrêt définitif du traitement ou bien une réduction de la dose de capécitabine (tableau 3)
- Surveiller régulièrement la fonction hépatique
- Surveiller régulièrement la fonction rénale

■ Effets indésirables

Liste complète - voir RCP

- Les principaux effets indésirables de la capécitabine sont reportés dans le tableau suivant (tableau 4). Une hydratation régulière avec une crème émolliente est recommandée (cf. affections de la peau)

Tableau 4. Les principaux effets indésirables de la capécitabine (Xéloða®) en monothérapie

Système organe Événements indésirables	Très fréquents ($\geq 1/10$)	Fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire	éruption, alopécie, érythème, sécheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale
Affections gastro-intestinales	diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, douleurs abdominales	constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche, selles impérieuses, hémorragie gastro-intestinale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, asthénie	épisode fébrile, léthargie, oedème périphérique, malaise, douleur thoracique non cardiaque
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie	déshydrations, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	-	céphalées, léthargie, vertiges, paresthésie, dysgueuse
Affections oculaires	-	larmoiement, conjonctivite, irritation oculaire
Affections hépatobiliaires	-	hyperbilirubinémie/ bilirubine sanguine /augmentation de la bilirubine sanguine
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	-	dyspnée, épistaxis, toux, rhinorrhée
Affections musculosquelettiques et systémiques	-	douleur des extrémités, douleur dorsale, arthralgies
Investigations	-	perte de poids, anomalies biologiques hépatiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	neutropénie, anémie
Affections psychiatriques	-	insomnie, dépression
Infections et infestations	-	herpes simplex, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses
Affections vasculaires	-	thrombophlébite

■ Protection du patient et son environnement

- Les comprimés de capécitabine peuvent être manipulés sans précaution particulière

■ Gestion des déchets

- Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

Tableau 5. Les médicaments à même visée thérapeutique que la capécitabine dans ses indications

Cytotoxiques utilisés dans le traitement du :			
cancer gastrique avancé	cancer du côlon	cancer colorectal	cancer du sein (monothérapie ou association)
- fluorouracile (Fluoro-Uracile ICN®, Fluoro-Uracile Dakota®, Fluoro-Uracile Merck®, Fluoro-Uracile Teva®) - cisplatine (Cisplatyl®) - épirubicine (Farmorubicine®) - doxorubicine (Adriblastine®) - mitomycine (Amétycine®) - oxiplatine (Eloxatine®)(protocoles temporaires dans les référentiels de bon usage national en cancérologie digestive publiée par l'INCA, déc. 2006)	- l'acide folinique en association avec le 5-FU - oxaliplatin (Eloxatine®)	- le fluorouracile (Fluoro-Uracile ICN®, Fluoro-Uracile Dakota®, Fluoro-Uracile Merck®, Fluoro-Uracile Teva®), - l'acide folinique en association au fluorouracile (Elvorine®, Folinate de Calcium Dakota Pharm®, Folinate de Calcium Aguettant®) - l'oxaliplatin (Eloxatine®) - l'irinotécan (Campto®) - le raltitrexed (Tomudex®) - la mitomycine C (Amétycine®) - le tegafur (UFT®), administré par voie orale - cetuximab (Erbitux®) - bevacizumab (Avastin®)	- la doxorubicine (Adriblastine®, Doxorubicine Baxter®, Doxorubicine Dakota Pharm®, Doxorubicine G GAM®, Doxorubicine Teva®) - l'épirubicine (Farmorubicine®) - la mitoxantrone (Novantrone®) - le cyclophosphamide (Endoxan®) - la mitomycine C (Amétycine®) - le fluorouracile (Fluoro-Uracile ICN®, Fluoro-Uracile Dakota®, Fluoro-Uracile Merck®, Fluoro-Uracile Teva®) - le méthotrexate (Leder-trexate®, Methotrexate Bellon®, Méthotrexate Merck®, Méthotrexate Teva®) - la vinblastine (Velbe®) - la vinorelbine (Navelbine®) - la gemcitabine (Gemzar®) - trastuzumab (Herceptin®) - docétaxel (Taxotere®)

■ Place dans la stratégie thérapeutique

► **Dans le cancer gastrique avancé**, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la capécitabine représente une alternative intéressante au 5-FU administré par voie veineuse étant donné son efficacité au moins équivalente et son mode d'administration par voie orale

► **Dans le cancer du côlon en présence d'un envahissement ganglionnaire (stade C de Dukes)**, la capécitabine représente une alternative intéressante au 5-FU administré par voie veineuse étant donné son efficacité et son mode d'administration par voie orale. Actuellement, le traitement adjuvant de référence est une association à base d'oxaliplatin. La capécitabine en monothérapie ne peut se substituer aux schémas comportant l'oxaliplatin

► **Dans le cancer colorectal métastatique**, deux types de chimiothérapie sont utilisées en 1^{ère} ligne, l'irinotécan et l'oxaliplatin, toutes deux en association au 5-FU en perfusion et à l'acide folinique. La capécitabine (Xeloda®) représente une alternative au 5-FU injectable dans cette indication

► **En première ligne du cancer du sein métastatique**, chez les patientes non prétraitées par anthracyclines, une association de taxane (paclitaxel ou docétaxel) et d'anthracycline peut être proposée.

Chez les patientes ayant reçu des doses cumulatives importantes d'anthracyclines lors du traitement adjuvant/néoadjuvant contre indiquant leur réintroduction en phase métastatique du fait de la cardiotoxicité, une association de type docétaxel/capécitabine ou gemcitabine/paclitaxel peut être utilisée

■ Population cible de la capécitabine

- **Cancer gastrique avancé** : 5 000 à 5 500 patients par an

- **Cancer du côlon** : Non estimée (7500 à 10000 patients relèvent chaque année d'un traitement adjuvant à la résection pour un cancer du côlon au stade III). Cependant au vu de l'évolution de la stratégie thérapeutique actuelle (schéma à base d'oxaliplatine), la population cible de Xeloda® pourrait être représentée par les patients ne relevant pas d'oxaliplatine. Selon les experts, cette population est marginale
- **Cancer colorectal métastatique** : 18 000 patients sont touchés chaque année
- **Cancer du sein métastatique ou localement avancé** : Parmi les 15 000 patientes seules les patientes HER2- sont susceptibles de recevoir l'association capécitabine/docétaxel ou capécitabine en monothérapie soit 8 400 patientes chaque année

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
MNU	Médicament non utilisé
NFS	Numération de la formule sanguine
PH	Prescription hospitalière
PRS	Prescription réservée aux spécialistes
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
SP	Surveillance particulière
5-FU	5-fluoro-uracile

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'EMEA : <http://www.emea.europa.eu/>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Produits Roche
Tél : 01 46 40 51 91