

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película
Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película
Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de capecitabina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 7 mg de lactose.

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de capecitabina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de lactose.

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de capecitabina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são cor de pêssego claro, de forma oblonga, comprimidos biconvexos, com 11,4 mm de comprimento e 5,3 mm de largura, com a marcação "150" numa das faces e liso na outra face.

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, de forma oblonga, comprimidos biconvexos, com 14,6 mm de comprimento e 6,7 mm de largura, com a marcação "300" numa das faces e liso na outra face.

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos são cor de pêssego, de forma oblonga, comprimidos biconvexos, com 15,9 mm de comprimento e 8,4 mm de largura, com a marcação "500" numa das faces e liso na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ecansya é indicado para o tratamento de:

- para o tratamento adjuvante, após cirurgia, dos doentes com cancro do cólon estadio III (estadio Dukes C) (ver secção 5.1).

- cancro colorectal metastático (ver secção 5.1).
- para o tratamento de primeira linha do cancro gástrico avançado, em associação com um regime baseado em platina (ver secção 5.1).
- em combinação com o docetaxel (ver secção 5.1), para o tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático, após falha da quimioterapia citotóxica. A quimioterapia anterior deverá ter incluído uma antraciclina.
- em monoterapia, para o tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático, após falha de um regime de quimioterapia contendo taxanos e uma antraciclina ou para quem não esteja indicada terapêutica adicional com antraciclinas.

4.2 Posologia e modo de administração

A capecitabina só deverá ser prescrita por um médico qualificado e com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa, durante o primeiro ciclo de tratamento, para todos os doentes.

O tratamento deve ser descontinuado caso se observe progressão da doença ou se a toxicidade for considerada intolerável. Os cálculos das doses padrão e reduzidas, de acordo com a área de superfície corporal, para as doses iniciais de Ecansya de 1250 mg/m² e de 1000 mg/m², são apresentados nas tabelas 1 e 2, respetivamente.

Posologia

Posologia recomendada (ver secção 5.1)

Monoterapia

Cancro do cólon, cancro colorectal e cancro da mama

Administrada em monoterapia, a dose inicial recomendada de capecitabina no tratamento adjuvante do cancro do cólon, no tratamento do cancro colorectal metastático ou do cancro da mama localmente avançado ou metastático é de 1250 mg/m² administrada duas vezes por dia (de manhã e à noite, o que é equivalente a uma dose diária total de 2500 mg/m²) durante 14 dias, seguida de um período de descanso de 7 dias. O tratamento adjuvante em doentes com cancro do cólon estadio III é recomendado para um total de 6 meses.

Tratamento em associação

Cancro do cólon, cancro colorectal e cancro gástrico

No tratamento em associação, a dose inicial recomendada de capecitabina deve ser reduzida para 800 - 1000 mg/m², quando administrada duas vezes por dia durante 14 dias seguida de um período de descanso de 7 dias, ou para 625 mg/m² duas vezes por dia quando administrada continuamente (ver secção 5.1). Em associação com irinotecano, a dose inicial recomendada é de 800 mg/m² quando administrada duas vezes por dia durante 14 dias, seguida de um período de descanso de 7 dias, associado com irinotecano 200 mg/m² no dia 1. A inclusão de bevacizumab no regime de associação não tem efeito na dose inicial de capecitabina. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento de cisplatina, antes da sua administração deve ser assegurado um pré-tratamento para manter uma hidratação adequada e antiemético, aos doentes em tratamento com a associação de capecitabina e cisplatina. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento da oxaliplatina, recomenda-se um pré-tratamento com antieméticos para doentes em tratamento com a associação de capecitabina e oxaliplatina. Recomenda-se uma duração de 6 meses para o tratamento adjuvante em doentes com cancro do cólon estadio III.

Cancro da mama

Em associação com o docetaxel, a dose inicial recomendada de capecitabina para o tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastizado é de 1250 mg/m² duas vezes por dia durante 14 dias, seguida de um período de descanso de 7 dias, associado com docetaxel a 75 mg/m² administrado em perfusão intravenosa com a duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento do docetaxel, deve iniciar-se um pré-tratamento com um

corticoide oral, como a dexametasona, antes da administração do docetaxel a doentes em tratamento com a associação de capecitabina e docetaxel.

Cálculos das doses de Ecansya

Tabela 1 Cálculos das doses padrão e reduzidas, de acordo com a área de superfície corporal, para a dose inicial de capecitabina de 1250 mg/m²

| | Dose de 1250 mg/m ² (duas vezes por dia) | | | | | |
|---|---|--|--------|--------|--|--|
| | Dose completa 1250 mg/m ² | Número de comprimidos de 150 mg, de 300 mg e/ou de 500 mg por administração (cada administração deve ser feita de manhã e à noite) | | | Dose reduzida (75%) 950 mg/m ² | Dose reduzida (50%) 625 mg/m ² |
| Área de Superfície Corporal (m ²) | Dose, por administração (mg) | 150 mg | 300 mg | 500 mg | Dose, por administração (mg) | Dose, por administração (mg) |
| ≤ 1,26 | 1500 | - | - | 3 | 1150 | 800 |
| 1,27 - 1,38 | 1650 | 1 | - | 3 | 1300 | 800 |
| 1,39 - 1,52 | 1800 | - | 1 | 3 | 1450 | 950 |
| 1,53 - 1,66 | 2000 | - | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 1,67 - 1,78 | 2150 | 1 | - | 4 | 1650 | 1000 |
| 1,79 - 1,92 | 2300 | - | 1 | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93 - 2,06 | 2500 | - | - | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07 - 2,18 | 2650 | 1 | - | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥ 2,19 | 2800 | - | 1 | 5 | 2150 | 1450 |

Tabela 2 Cálculos das doses padrão e reduzidas, de acordo com a área de superfície corporal, para a dose inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

| | Dose de 1000 mg/m ² (duas vezes por dia) | | | | | |
|---|---|--|--------|--------|--|--|
| | Dose completa 1000 mg/m ² | Número de comprimidos de 150 mg, de 300 mg e/ou de 500 mg por administração (cada administração deve ser feita de manhã e à noite) | | | Dose reduzida (75%) 750 mg/m ² | Dose reduzida (50%) 500 mg/m ² |
| Área de Superfície Corporal (m ²) | Dose, por administração (mg) | 150 mg | 300 mg | 500 mg | Dose, por administração (mg) | Dose, por administração (mg) |
| ≤ 1,26 | 1150 | 1 | - | 2 | 800 | 600 |
| 1,27 - 1,38 | 1300 | - | 1 | 2 | 1000 | 600 |
| 1,39 - 1,52 | 1450 | 1 | 1 | 2 | 1100 | 750 |
| 1,53 - 1,66 | 1600 | - | 2 | 2 | 1200 | 800 |
| 1,67 - 1,78 | 1750 | 1 | 2 | 2 | 1300 | 800 |
| 1,79 - 1,92 | 1800 | - | 1 | 3 | 1400 | 900 |
| 1,93 - 2,06 | 2000 | - | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 2,07 - 2,18 | 2150 | 1 | - | 4 | 1600 | 1050 |
| ≥ 2,19 | 2300 | - | 1 | 4 | 1750 | 1100 |

Ajustes posológicos durante o tratamento

Geral

A toxicidade devida à administração de capecitabina pode ser controlada por tratamento sintomático e/ou modificação da dose (redução da dose ou interrupção do tratamento). Se a dose for reduzida, não

deverá ser posteriormente aumentada. Relativamente às toxicidades que o médico considere como improváveis de se tornarem graves ou potencialmente fatais, como por exemplo a alopecia, alterações do paladar, alterações ungueais, o tratamento pode ser continuado com a mesma dose, sem redução ou interrupção. Os doentes a receber capecitabina devem ser informados da necessidade de interromper imediatamente o tratamento se ocorrer toxicidade moderada ou grave. As doses de capecitabina que não foram administradas devido ao desenvolvimento de toxicidade não são substituídas. Em caso de toxicidade recomendam-se as seguintes modificações da dose.

Tabela 3 Esquema da redução da dose de capecitabina (ciclo de 3 semanas ou tratamento contínuo)

| Graus de toxicidade* | Alterações de dose durante um ciclo de tratamento | Ajuste da dose para o ciclo/dose seguinte (% da dose inicial) |
|----------------------|---|---|
| • Grau 1 | Manter a dose | Manter a dose |
| • Grau 2 | | |
| 1ª ocorrência | Interromper até se alcançar o grau 0-1 | 100% |
| 2ª ocorrência | | 75% |
| 3ª ocorrência | | 50% |
| 4ª ocorrência | Descontinuar definitivamente o tratamento | Não aplicável |
| • Grau 3 | | |
| 1ª ocorrência | Interromper até se alcançar o grau 0-1 | 75% |
| 2ª ocorrência | | 50% |
| 3ª ocorrência | Descontinuar definitivamente o tratamento | Não aplicável |
| • Grau 4 | | |
| 1ª ocorrência | Descontinuar definitivamente o tratamento <i>ou</i> Se o médico considerar que é favorável para o doente continuar o tratamento, interromper o tratamento até alcançar o grau 0-1 | 50% |
| 2ª ocorrência | Descontinuar definitivamente | Não aplicável |

* De acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (versão 1) do *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG)* ou os *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* do *Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute*, versão 4.0. No que se refere ao síndrome de mão-pé e hiperbilirrubinemia, ver secção 4.4.

Hematologia

Os doentes com contagem inicial de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ não devem ser tratados com capecitabina. Se avaliações laboratoriais não programadas durante um ciclo de tratamento demonstrarem que a contagem de neutrófilos é inferior a $1,0 \times 10^9/L$ ou que a contagem de plaquetas é inferior a $75 \times 10^9/L$, o tratamento com capecitabina deve ser interrompido.

Modificações de dose devido a toxicidade, quando capecitabina é utilizada num ciclo de três semanas em associação com outros medicamentos

Quando a capecitabina é utilizada num ciclo de três semanas em associação com outros medicamentos, as modificações de dose da capecitabina devido a toxicidade devem ser realizadas de acordo com a tabela 3 acima e de acordo com o Resumo das Características do Medicamento do(s) outro(s) medicamento(s).

Quando, no início de um ciclo de tratamento, estiver indicado um adiamento do tratamento com capecitabina ou com outro(s) medicamento(s), a administração de todos os tratamentos deve ser adiada até que estejam preenchidos os requisitos para o reinício de todos os medicamentos.

Relativamente às toxicidades que o médico considere não relacionadas com a capecitabina durante um ciclo de tratamento, deve-se continuar o tratamento com a capecitabina e a dose do outro medicamento deve ser ajustada, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento adequado.

Caso outro(s) medicamento(s) tenha(m) que ser descontinuado(s) definitivamente, o tratamento com a

capecitabina pode ser restabelecido quando estiverem preenchidos os requisitos para reiniciar a capecitabina.

Esta recomendação é aplicável a todas as indicações e a todas as populações especiais.

Modificações de dose devido a toxicidade, quando capecitabina é utilizada continuamente em associação com outros medicamentos

Quando a capecitabina é utilizada continuamente em associação com outros medicamentos, as modificações de dose da capecitabina devido a toxicidade devem ser realizadas de acordo com a tabela 3 acima e de acordo com o Resumo das Características do Medicamento do(s) outro(s) medicamento(s).

Ajuste posológico para populações especiais

Compromisso hepático

Não há dados suficientes, de segurança e eficácia, obtidos em doentes com compromisso hepático, que permitam estabelecer uma recomendação de ajuste posológico. Não existe qualquer informação disponível relativamente a compromisso hepático devido a cirrose ou hepatite.

Compromisso renal

A capecitabina está contraindicada em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min [Cockroft e Gault] antes do tratamento). A incidência de reações adversas, de grau 3 ou 4, foi maior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30-50 ml/min antes do tratamento) do que na população em geral. Em doentes com compromisso renal moderado antes do tratamento, recomenda-se, para uma dose inicial de 1250 mg/m², uma diminuição da dose para 75%. Para uma dose inicial de 1000 mg/m², não é necessária diminuição da dose em doentes com compromisso renal moderado antes do tratamento. Em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 51-80 ml/min antes do tratamento) não se recomenda qualquer ajuste da dose inicial. Recomenda-se a monitorização cuidadosa e a interrupção imediata do tratamento se o doente desenvolver um acontecimento adverso de grau 2, 3 ou 4, no decurso do tratamento, procedendo-se posteriormente ao ajuste da dose conforme indicado na tabela 3 anterior. Se a depuração de creatinina calculada diminuir para valores inferiores a 30 ml/min durante o tratamento, Ecansya deve ser descontinuado. Estas recomendações relativas ao ajuste posológico no compromisso renal aplicam-se na monoterapia e na terapêutica combinada (ver também a secção "Idosos" abaixo).

Idosos

Durante o tratamento com capecitabina em monoterapia, não é necessário qualquer ajuste da dose inicial. No entanto, as reações adversas de grau 3 ou 4, relacionadas com o tratamento, foram mais frequentes em doentes com idade ≥ 60 anos do que nos doentes mais jovens.

Quando a capecitabina foi utilizada em associação com outros medicamentos, os doentes idosos (≥ 65 anos) sofreram mais reações adversas medicamentosas de grau 3 ou 4, incluindo aquelas que originam a descontinuação, comparado com doentes mais jovens. Aconselha-se a monitorização cuidadosa dos doentes com idade ≥ 60 anos.

- *Em associação com docetaxel:* em doentes com idade igual ou superior a 60 anos observou-se um aumento na incidência de reações adversas de grau 3 ou 4, relacionadas com o tratamento, e das reações adversas graves, relacionadas com o tratamento (ver secção 5.1). Em doentes com idade igual ou superior a 60 anos, recomenda-se uma diminuição da dose inicial de capecitabina para 75% (950 mg/m², duas vezes por dia). Se não se observar toxicidade em doentes com idade ≥ 60 anos, tratados com uma dose inicial reduzida de capecitabina em associação com docetaxel, a dose de capecitabina pode ser cuidadosamente escalonada para 1250 mg/m², duas vezes por dia.

População pediátrica:

Não existe utilização relevante de capecitabina na população pediátrica nas indicações cancro do cólon, colorectal, gástrico e da mama.

Modo de administração

Os comprimidos de Ecansya devem ser deglutidos inteiros com água, nos 30 minutos que se seguem a uma refeição.

Os comprimidos de Ecansya não devem ser esmagados nem partidos.

4.3 Contraindicações

- História clínica de reações graves ou inesperadas à terapêutica com fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidade à capecitabina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou ao fluorouracilo,
- Deficiência completa conhecida da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (ver secção 4.4),
- Durante a gravidez e a lactação,
- Em doentes com leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia graves,
- Em doentes com compromisso hepático grave,
- Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min),
- Tratamento recente ou concomitante com brivudina (ver interação fármaco-fármaco na secção 4.4 e 4.5),
- Se existirem contraindicações para qualquer medicamento no regime em associação, esse medicamento não deve ser utilizado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos tóxicos limitantes da dose

Os efeitos tóxicos limitantes da dose incluem diarreia, dor abdominal, náuseas, estomatite e síndrome mão-pé (reação cutânea mão-pé, eritrodisestesia palmar-plantar). A maioria das reações adversas são reversíveis e não exigem a descontinuação definitiva do tratamento, embora possa ser necessário suspendê-lo temporariamente ou reduzir as doses.

Diarreia

Os doentes com episódios graves de diarreia devem ser cuidadosamente monitorizados e, em caso de desidratação, devem ser administrados líquidos e eletrólitos de substituição. Podem utilizar-se os tratamentos antidiarreicos habituais (por exemplo, loperamida). A diarreia de grau 2, NCIC CTC, é definida como um aumento de 4 a 6 defeções/dia ou fezes noturnas, diarreia de grau 3 é definida como um aumento de 7 a 9 defeções/dia ou incontinência e mal-absorção. Diarreia de grau 4 é definida como um aumento ≥ 10 defeções/dia ou diarreia com sangue ou necessidade de suporte parentérico. Quando necessário, deve ser efetuada a redução da dose (ver secção 4.2).

Desidratação

A desidratação deverá ser prevenida ou corrigida aquando do seu aparecimento. Os doentes com anorexia, astenia, náuseas, vômitos ou diarreia podem ficar rapidamente desidratados. A desidratação pode causar insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com compromisso pré-existente da função renal ou quando a capecitabina é administrada concomitantemente com medicamentos nefrotóxicos conhecidos. A insuficiência renal aguda secundária a desidratação pode ser potencialmente fatal. Se ocorrer desidratação de grau 2 (ou superior), o tratamento com capecitabina deverá ser imediatamente interrompido e a desidratação corrigida. O tratamento não deverá ser recomeçado até que o doente esteja hidratado e até se ter corrigido ou controlado a causa da desidratação. As modificações da dose aplicadas devem ser aplicadas ao acontecimento adverso desencadeante conforme necessário (ver secção 4.2).

Síndrome da mão-pé

Síndrome da mão-pé (também conhecido como reação cutânea mão-pé, eritrodisestesia palmar-plantar ou eritema acral induzido por quimioterapia).

A síndrome da mão-pé, de Grau 1, é definido como entorpecimento, disestesia/parestesia, formigueiro, edema indolor ou eritema das mãos e/ou pés e/ou desconforto que não impede a realização da atividade normal do doente.

A síndrome da mão-pé, de Grau 2, apresenta-se como eritema doloroso e edema das mãos e/ou pés e/ou desconforto e que afeta a atividade diária do doente.

A síndrome da mão-pé, de Grau 3, apresenta-se como uma descamação húmida, ulceração, formação

de vesículas e dor intensa nas mãos e/ou pés e/ou intenso desconforto, que incapacita o doente para trabalhar ou para efetuar a sua atividade diária. A síndrome da mão-pé persistente ou grave (Grau 2 e superiores) pode eventualmente levar a perda das impressões digitais, o que pode comprometer a identificação do doente. Se ocorrer síndrome da mão-pé, de Grau 2 ou 3, deve interromper-se a administração de capecitabina até se ultrapassar este estado ou até à diminuição da sua intensidade para o Grau 1. Após a ocorrência da síndrome da mão-pé de Grau 3, as doses subsequentes de capecitabina devem ser diminuídas. Quando capecitabina e cisplatina são utilizadas em associação, não é aconselhável a utilização de vitamina B6 (piridoxina) para o tratamento sintomático ou profilático secundário da síndrome da mão-pé, devido a relatórios publicados de que tal pode diminuir a eficácia da cisplatina. Existe alguma evidência que o dexpanthenol é efetivo para profilaxia do síndrome mão-pé em doentes tratados com Ecansya.

Cardiotoxicidade

A terapêutica com fluoropirimidina foi associada à ocorrência de cardiotoxicidade, incluindo enfarte do miocárdio, angina de peito, disritmias, choque cardiogénico, morte súbita e alterações eletrocardiográficas (incluindo casos muito raros de QT prolongado). Estas reações adversas podem ser mais comuns em doentes com antecedentes de doença arterial coronária. Foi relatada a ocorrência de arritmias cardíacas (incluindo fibrilhação ventricular, torsade de pointes e bradicardia), angina de peito, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e cardiomiopatia em doentes em tratamento com capecitabina. Deve ter-se cuidado nos doentes com antecedentes de doença cardíaca, arritmias ou angina de peito (ver secção 4.8).

Hipo ou hipercalcemia

Durante o tratamento com capecitabina foi relatada a ocorrência de hipo ou hipercalcemia. Deve ter-se cuidado em doentes com hipo ou hipercalcemia pré-existente (ver secção 4.8).

Doença do sistema nervoso central ou periférico

Deve ter-se cuidado em doentes com doença do sistema nervoso central ou periférico, por ex. metástases cerebrais ou neuropatia (ver secção 4.8).

Diabetes mellitus ou alterações eletrolíticas

Deve ter-se cuidado em doentes com diabetes mellitus ou alterações eletrolíticas, uma vez que estas se podem agravar durante o tratamento com capecitabina.

Anticoagulação derivada da cumarina

Num estudo de interação com administração de doses únicas de varfarina, verificou-se um aumento significativo no valor médio da AUC da S-varfarina (+57%). Estes resultados sugerem a existência de interação, provavelmente devida a uma inibição do sistema isoenzimático 2C9 do citocromo P450, pela capecitabina. Os doentes tratados concomitantemente com capecitabina e anticoagulantes derivados da cumarina devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à resposta anticoagulante (INR ou tempo de protrombina) e a dose do anticoagulante deve ser ajustada em conformidade (ver secção 4.5).

Brivudina

A brivudina não pode ser administrada concomitantemente com a capecitabina. Foram notificados casos fatais na sequência desta interação medicamentosa. Deve ocorrer um período de espera de, pelo menos, 4 semanas, entre o fim do tratamento com brivudina e o início da terapêutica com capecitabina. O tratamento com a brivudina pode ser iniciado 24 horas após a última dose de capecitabina (ver secção 4.3 e 4.5). No caso de uma administração acidental de brivudina a doentes em tratamento com capecitabina, devem ser tomadas medidas eficazes para reduzir a toxicidade da capecitabina. É recomendada a admissão imediata num hospital. Devem ser iniciadas todas as medidas para prevenir infeções sistémicas e desidratação.

Compromisso hepático

Na ausência de dados de segurança e eficácia, em doentes com compromisso hepático, a utilização de capecitabina deverá ser cuidadosamente monitorizada em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada, independentemente da presença ou da ausência de metástases hepáticas. Se ocorrer uma

elevação da bilirrubina, relacionada com o fármaco, $>3,0$ x Limite Superior do Normal (LSN) ou uma elevação, relacionada com o fármaco, das aminotransferases hepáticas (ALT, AST) $>2,5$ x Limite Superior do Normal (LSN), a administração de capecitabina deve ser interrompida. O tratamento com capecitabina em monoterapia pode ser retomado quando a bilirrubina diminuir para $\leq 3,0$ x Limite Superior do Normal (LSN) ou as aminotransferases hepáticas diminuírem para $\leq 2,5$ x Limite Superior do Normal.

Compromisso renal

A incidência de reações adversas, de grau 3 ou 4, é maior em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30-50 ml/min) do que na população em geral (ver secções 4.2 e 4.3).

Deficiência da dihidropirimidina desidrogenase (DPD)

A atividade da DPD é limitante da velocidade do catabolismo do 5-fluorouracilo (ver secção 5.2). Os doentes com deficiência da DPD estão, portanto, em risco acrescido de toxicidade relacionada com as fluoropirimidinas, incluindo, por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação das mucosas, neutropenia e neurotoxicidade.

A toxicidade relacionada com a deficiência da DPD ocorre, geralmente, durante o primeiro ciclo do tratamento ou após um aumento da dose.

Deficiência completa da DPD

A deficiência completa da DPD é rara (0,01-0,5% de caucasianos). Os doentes com deficiência completa da DPD estão em alto risco de toxicidade com risco de vida ou fatal, e não podem ser tratados com Ecansya (ver secção 4.3).

Deficiência parcial da DPD

Calcula-se que a deficiência parcial da DPD afeta 3-9% da população caucasiana. Os doentes com deficiência parcial da DPD estão em risco acrescido de toxicidade grave e com potencial risco de vida. Deve considerar-se a redução da dose inicial para limitar esta toxicidade. Deve considerar-se a deficiência da DPD como um parâmetro a ser tido em conta ao efetuar-se a redução da dose, juntamente com outras determinações de rotina. A redução da dose inicial pode ter um impacto na eficácia do tratamento. Na ausência de toxicidade grave, podem aumentar-se as doses subsequentes sob monitorização cuidadosa.

Testes para deteção da deficiência da DPD

Recomenda-se a realização de testes do fenótipo e/ou genótipo antes do início do tratamento com Ecansya apesar das incertezas respeitantes às metodologias ótimas dos testes pré-tratamento. Deve ter-se em consideração as normas de orientação clínicas aplicáveis.

O compromisso da função renal pode dar origem a um aumento dos níveis sanguíneos de uracilo, com o risco de um diagnóstico incorreto de deficiência da DPD em doentes com compromisso renal moderado. A capecitabina está contraindicada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Caracterização genotípica da deficiência da DPD

Os testes pré-tratamento para deteção de mutações raras do gene DPYD podem identificar doentes com deficiência da DPD.

As quatro variantes do DPYD, c.1905+1G>A [também conhecida por DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3, podem causar a ausência completa ou a redução da atividade enzimática da DPD. Outras variantes raras também podem estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou com risco de vida.

Sabe-se que certas mutações homozigóticas e certas mutações heterozigóticas compostas no locus do gene DPYD (p.ex., combinações das quatro variantes com pelo menos um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a ausência completa ou quase completa da atividade enzimática da DPD.

Os doentes com certas variantes heterozigóticas de DPYD (incluindo as variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) têm um maior risco de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas.

A frequência do genótipo heterozigótico c.1905+1G>A no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1%, 1,1% na variante c.2846A>T, 2,6-6,3% na variante c.1236G>A/HapB3 e de 0,07 a 0,1% na variante c.1679T>G.

Os dados sobre a frequência das quatro variante de DPYD nas outras populações além da caucasiana, são limitados. Presentemente, considera-se que as quatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ec.1236G>A/HapB3) estão praticamente ausentes nas populações de origem africana (-americana) ou asiática.

Caracterização fenotípica da deficiência da DPD

Para a caracterização fenotípica da deficiência da DPD, recomenda-se a determinação dos níveis sanguíneos pré-terapêuticos do substrato uracilo (U) endógeno da DPG no plasma.

Concentrações elevadas no pré-tratamento de uracilo estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar da incerteza no que respeita aos limiares de uracilo definirão a deficiência completa ou parcial da DPD, deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml é indicativo de deficiência parcial da DPD e que está associado a um risco acrescido de toxicidade pelas fluoropirimidinas. Deve considerar-se que um nível de uracilo no sangue ≥ 150 ng/ml é indicativo de deficiência completa da DPD e que está associado a um risco acrescido com risco de vida ou fatal de toxicidade pelas fluoropirimidinas. Os níveis sanguíneos de uracilo devem ser interpretados com precaução em doentes com compromisso da função renal (ver “Teste da deficiência da DPD” acima).

Complicações oftalmológicas

Os doentes devem ser monitorizados atentamente no que respeita a complicações oftalmológicas, tais como queratite e alterações da córnea, principalmente se tiverem história de afeções oculares anteriores. O tratamento das afeções oculares deve ser iniciado conforme seja clinicamente adequado.

Reações cutâneas graves

Ecansya pode induzir reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Ecansya deve ser descontinuado permanentemente em doentes que sofram uma reação cutânea grave durante o tratamento com Ecansya.

Como este medicamento contém lactose como excipiente, não deve ser administrado a doentes que apresentem problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção da glucose-galactose.

Os comprimidos de Ecansya não devem ser esmagados nem partidos. Podem ocorrer reações adversas medicamentosas no caso de exposição de doentes ou de cuidadores a comprimidos de Ecansya esmagados ou partidos (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Interação com outros medicamentos

Brivudina

Foi descrita a ocorrência de uma interação com significado clínico entre a brivudina e fluoropirimidinas (p.ex., capecitabina, 5-FU, tegafur), resultante da inibição da dihidropirimidina desidrogenase pela brivudina. Esta interação, que conduz ao aumento da toxicidade da fluoropirimidina, é potencialmente fatal. Por conseguinte, a brivudina não pode ser administrada concomitantemente com capecitabina (ver secção 4.3 e 4.4). Deve ocorrer um período de espera de,

pelo menos, 4 semanas, entre o fim do tratamento com brivudina e o início da terapêutica com capecitabina. O tratamento com a brivudina pode ser iniciado 24 horas após a última dose de capecitabina.

Substratos do citocromo P-450 2C9

Para além da varfarina, não foram realizados estudos formais de interação fármaco-fármaco entre a capecitabina e outros substratos CYP2C9. Deve-se ter precaução quando a capecitabina é coadministrada com substratos 2C9 (p. ex., fenitoína). Ver também interação com os anticoagulantes derivados da cumarina abaixo e a secção 4.4.

Anticoagulantes derivados da cumarina

Foi relatada a ocorrência de alteração nos parâmetros da coagulação e/ou hemorragia em doentes submetidos a tratamento concomitante com capecitabina e anticoagulantes derivados da cumarina, como por exemplo a varfarina e o fenprocumon. Estas reações manifestaram-se entre alguns dias depois e até vários meses após o início da terapêutica com capecitabina, tendo, nalguns casos ocorrido num período de um mês após a suspensão da terapêutica com capecitabina. Num estudo de interação farmacocinética clínica, após administração de uma dose única de 20 mg de varfarina, o tratamento com capecitabina aumentou a AUC da S-varfarina em 57%, com um aumento de 91% no valor da INR (Taxa Internacional Normalizada). Uma vez que o metabolismo da R-varfarina não foi afetado, estes resultados indicam que a capecitabina faz a retro-regulação da isoenzima 2C9, mas não tem efeito nas isoenzimas 1A2 e 3A4. Os doentes em tratamento concomitante com anticoagulantes derivados da cumarina e capecitabina devem ser regularmente monitorizados quanto à ocorrência de alterações nos parâmetros da coagulação (TP ou INR) e a dose de anticoagulante ajustada em conformidade.

Fenitoína

Foi relatada a ocorrência de aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína, que em casos isolados resultou em sintomas de intoxicação pela fenitoína, durante a utilização concomitante de capecitabina e fenitoína. Os doentes a tomar concomitantemente fenitoína e capecitabina, devem ser regularmente monitorizados relativamente ao aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína.

Ácido folínico/ácido fólico

Um estudo da associação de capecitabina com ácido folínico indicou que o ácido folínico não tem efeito significativo na farmacocinética da capecitabina e dos seus metabolitos. No entanto, o ácido folínico tem efeito sobre a farmacodinâmica da capecitabina e a sua toxicidade pode ser aumentada pelo ácido folínico: a dose máxima tolerada (DMT) da capecitabina isolada, utilizando o regime intermitente, é de 3000 mg/m² por dia, sendo de apenas 2000 mg/m² por dia quando a capecitabina foi associada ao ácido folínico (30 mg, duas vezes por dia, por via oral). O aumento da toxicidade pode ser relevante quando se muda de 5-FU/LV para um regime de capecitabina. Isto pode também ser relevante com o suplemento com ácido fólico por carência de ácido fólico devido à similaridade entre o ácido folínico e o ácido fólico.

Antiácidos

Investigou-se o efeito de um antiácido contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio na farmacocinética da capecitabina. Verificou-se um pequeno aumento das concentrações plasmáticas da capecitabina e de um metabolito (5'-DFCR); não se verificou qualquer efeito nos 3 principais metabolitos (5'-DFUR, 5-FU e FBAL).

Alopurinol

Observaram-se interações do alopurinol com o 5-FU, com uma possível diminuição da eficácia do 5-FU. A utilização concomitante de alopurinol e capecitabina deve ser evitada.

Interferão alfa

A DMT de capecitabina foi de 2000 mg/m² por dia quando combinado com interferão alfa-2a (3 MUI/m² por dia), comparativamente com 3000 mg/m² por dia quando a capecitabina foi utilizada isoladamente.

Radioterapia

A DMT da capecitabina em monoterapia, usando um regime intermitente, foi de 3000 mg/m² por dia. Enquanto que, quando em associação com radioterapia para o cancro do reto, utilizando um regime contínuo ou a administração diária, em regime de segunda-feira a sexta-feira, durante um ciclo de radioterapia de 6 semanas, a DMT da capecitabina foi de 2000 mg/m² por dia.

Oxaliplatina

Quando capecitabina foi administrada em associação com oxaliplatina ou em associação com oxaliplatina e bevacizumab, não ocorreram diferenças clinicamente significativas na exposição à capecitabina ou seus metabolitos, platina livre ou platina total.

Bevacizumab

Bevacizumab não teve efeitos clinicamente significativos nos parâmetros farmacocinéticos da capecitabina ou seus metabolitos, na presença de oxaliplatina.

Interação com os alimentos

Em todos os ensaios clínicos, os doentes foram advertidos de que deveriam tomar capecitabina nos 30 minutos que se seguem a uma refeição. Uma vez que os dados atuais de segurança e eficácia se baseiam na administração com alimentos, recomenda-se que a capecitabina seja administrada com alimentos. A administração com alimentos diminui a velocidade de absorção da capecitabina (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser avisadas de que não devem engravidar durante o tratamento com capecitabina. Se a doente engravidar durante o tratamento com capecitabina, deverá ser-lhe explicado o risco potencial para o feto. Deve utilizar-se um método de contraceção efetivo durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose de capecitabina.

Com base nos resultados de toxicidade genética, os doentes masculinos que tenham como parceiras mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar contraceção efetiva durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose de capecitabina.

Gravidez

Não há estudos realizados com a capecitabina na mulher grávida; no entanto, deve considerar-se que a capecitabina pode provocar danos fetais se for administrada à mulher grávida. Nos estudos de toxicidade reprodutiva no animal, a administração de capecitabina provocou quer efeitos teratogénicos quer efeitos letais no embrião. Estes resultados constituem efeitos esperados dos derivados da fluoropirimidina. A capecitabina está contraindicada durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se a capecitabina é ou não excretada no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliação do impacto da capecitabina na produção ou a sua presença no leite materno humano. No ratinho em lactação, encontraram-se quantidades consideráveis de capecitabina e dos seus metabolitos no leite. Dado desconhecer-se o potencial dano para o lactente amamentado, deverá descontinuar-se a amamentação durante o tratamento com capecitabina e durante 2 semanas após a dose final.

Fertilidade

Não existem dados sobre o impacto de Ecansya na fertilidade. Os estudos principais de Ecansya incluíram mulheres com capacidade de engravidar e homens, apenas na condição de concordarem com a utilização de um método contraceptivo aceitável para evitar uma gravidez, durante o estudo e durante um período subsequente razoável.

Foram observados efeitos na fertilidade em estudos em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ecansya tem influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A capecitabina pode provocar tonturas, fadiga e náuseas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil global de segurança da capecitabina tem por base os dados de mais de 3000 doentes tratados com capecitabina em monoterapia ou com capecitabina em associação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplas indicações. Os perfis de segurança de capecitabina em monoterapia nas populações de cancro da mama metastático, cancro colorectal metastático e cancro do cólon adjuvante, são comparáveis. Ver secção 5.1 para informações detalhadas sobre os estudos principais, incluindo os desenhos dos estudos e os principais resultados de eficácia.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas mais frequentemente e/ou clinicamente relevantes relacionadas com o tratamento, foram doenças gastrointestinais (especialmente diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, estomatite), síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar), fadiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidade, agravamento da disfunção renal em doentes com compromisso pré-existente da função renal, e trombose/embolia.

Lista em tabela das reações adversas

As RAMs consideradas pelo investigador como possíveis, prováveis ou remotamente relacionadas com a administração da capecitabina, são apresentadas na tabela 4 para a capecitabina administrada em monoterapia, e na tabela 5 para capecitabina administrada em associação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplas indicações. Utilizam-se os seguintes títulos para classificar as RAMs por frequência: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$). As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Capecitabina em monoterapia

A tabela 4 apresenta as RAMs relacionadas com a utilização da capecitabina em monoterapia, com base na análise agrupada dos dados de segurança de 3 estudos principais que incluíram mais de 1900 doentes (estudos M66001, SO14695 e SO14796). As RAMs são incluídas no agrupamento de frequência apropriado, de acordo com a incidência global da análise agrupada.

Tabela 4 Resumo das RAMs relacionadas com o tratamento, notificadas relativamente a doentes tratados com capecitabina em monoterapia

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Pouco Frequente <i>Graves e/ou potencialmente fatais (grau 3-4) ou consideradas medicamente relevantes</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|--|---|--|--|---|
| <i>Infeções e infestações</i> | - | Infeção por vírus herpes, Nasofaringite, Infeção das vias respiratórias inferiores | Septicemia, Infeção do trato urinário, Celulite, Tonsilite, Faringite, Candidíase oral, Gripe, Gastroenterite, Infeção fúngica, Infeção, Abscesso dentário | |
| <i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</i> | - | - | Lipoma | |

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Pouco Frequente <i>Graves e/ou potencialmente fatais (grau 3-4) ou consideradas medicamente relevantes</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|---|---|--|---|---|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | - | Neutropenia, Anemia | Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Relação Normalizada Internacional (INR) aumentada/Tempo de protrombina prolongado | |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i> | - | - | Hipersensibilidade | Angioedema (raro) |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> | Anorexia | Desidratação, Diminuição do peso | Diabetes, Hipocaliemia, Alteração do apetite, Má nutrição, Hipertrigliceridemia | |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i> | - | Insónia, Depressão | Estado de confusão, Ataques de pânico, Humor depressivo, Libido diminuída | |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i> | - | Cefaleias, Letargia, Tonturas, Parestesias, Disgeusia | Afasia, Alterações na memória, Ataxia, Síncope, Perturbação do equilíbrio, Alteração sensorial, Neuropatia periférica | Leucoencefalopatia tóxica (muito raro) |
| <i>Afeções oculares</i> | - | Hipersecreção lacrimal, Conjuntivite, Irritação ocular | Acuidade visual diminuída, Diplopia | Estenose do canal lacrimal (raro), Alterações da córnea (raro), Queratite (raro), Queratite ponteadada (raro) |
| <i>Afeções do ouvido e do labirinto</i> | - | - | Vertigens, Dor de ouvidos | |
| <i>Cardiopatias</i> | - | - | Angina instável, Angina de peito, Isquémia/enfarte do miocárdio, Fibrilhação auricular, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitações | Fibrilhação ventricular (raro), Prolongamento do QT (raro), Torsade de pointes (raro), Bradicardia (raro), Vasoespasmo (raro) |

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Pouco Frequente <i>Graves e/ou potencialmente fatais (grau 3-4) ou consideradas medicamente relevantes</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|--|---|--|--|---|
| <i>Vasculopatias</i> | - | Tromboflebite | Trombose venosa profunda, Hipertensão, Petéquias, Hipotensão, Rubor, Algidez periférica | |
| <i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i> | - | Dispneia, Epistaxis, Tosse, Rinorreia | Embolia pulmonar, Pneumotórax, Hemoptise, Asma, Dispneia de esforço | |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | Diarreia, Vômitos, Náuseas, Estomatite, Dor abdominal | Hemorragia gastrointestinal Obstipação, Dor abdominal alta, Dispepsia, Flatulência, Boca seca | Obstrução intestinal, Ascite, Enterite, Gastrite, Disfagia, Dor abdominal baixa, Esofagite, Desconforto abdominal, Afeção de refluxo gastroesofágico, Colite, Sangue nas fezes | |
| <i>Afeções hepatobiliares</i> | - | Hiperbilirrubinemia, Alteração das provas de função hepática | Icterícia | Insuficiência hepática (raro), Hepatite colestática (raro) |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar** | Erupções cutâneas, Alopecia, Eritema, Pele seca, Prurido, Hiperpigmentação cutânea, Erupção macular, Descamação da pele, Dermatite, Alterações da pigmentação, Alteração das unhas | Bolha, Úlcera cutânea, Erupção cutânea, Urticária, Reação de fotossensibilidade, Eritema palmar, Cara inchada, Púrpura, Síndrome de radiorreativação | Lúpus eritematoso cutâneo (raro), Reações cutâneas graves tais como síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (muito raro) (ver secção 4.4) |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> | - | Dor nas extremidades, Dor lombar, Artralgia | Tumefação articular, Dor óssea, Dor facial, Rigidez musculoesquelética, Fraqueza muscular | |
| <i>Doenças renais e urinárias</i> | - | - | Hidronefrose, Incontinência urinária, Hematúria, Nictúria, Creatinemia aumentada | |
| <i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i> | - | - | Hemorragia vaginal | |

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Pouco Frequente <i>Graves e/ou potencialmente fatais (grau 3-4) ou consideradas medicamente relevantes</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|---|---|--|--|---|
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | Fadiga, Astenia | Pirexia, Edema periférico, Mal-estar geral, Dor torácica | Edema, Arrepios, Estado gripal, Arrepios, Aumento da temperatura corporal | |

** Com base na experiência pós-comercialização, a síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar persistente ou grave pode eventualmente levar a perda das impressões digitais (ver secção 4.4)

Tratamento com capecitabina em associação

A tabela 5 apresenta as RAMs relacionadas com a utilização de capecitabina em associação com diferentes regimes de quimioterapia, em múltiplas indicações, com base nos dados de segurança de mais de 3000 doentes. As RAMs são incluídas no agrupamento de frequência apropriado (Muito frequente ou Frequente), de acordo com a incidência mais elevada observada em qualquer dos ensaios clínicos principais, sendo apenas incluídas quando foram observadas **adicionalmente** às observadas com capecitabina em monoterapia, ou observadas num **agrupamento de frequência superior** em comparação com capecitabina em monoterapia (ver tabela 4). As RAMs pouco frequentes notificadas para a capecitabina em terapêutica de associação são consistentes com as RAMs notificadas relativamente a capecitabina em monoterapia ou notificadas relativamente ao medicamento da associação quando em monoterapia (na literatura e/ou no Resumo das Características do Medicamento respetivo).

Algumas das RAMs são reações frequentemente observadas com o medicamento da associação (p. ex. neuropatia periférica sensorial observada com docetaxel ou oxaliplatina, hipertensão arterial observada com bevacizumab); no entanto, não se pode excluir exacerbação pelo tratamento com a capecitabina.

Tabela 5 Resumo das RAMs relacionadas, notificadas relativamente a doentes tratados com capecitabina em associação, **adicionais** às observadas com capecitabina em monoterapia ou observadas num **agrupamento de frequência superior** em comparação com capecitabina em monoterapia

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|---|--|---|---|
| <i>Infeções e infestações</i> | - | Herpes zóster, Infeção do aparelho urinário, Candidíase oral, Infeção das vias respiratórias superiores, Rinite, Gripe, ⁺ Infeção, Herpes oral | |
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | ⁺ Neutropenia, ⁺ Leucopenia, ⁺ Anemia, ⁺ Febre neutropénica, Trombocitopenia | Depressão da medula óssea, ⁺ Neutropenia febril | |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i> | - | Hipersensibilidade | |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> | Diminuição do apetite | Hipocaliemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia | |

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|--|---|---|---|
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i> | - | Perturbação do sono, Ansiedade | |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i> | Parestesia, Disestesia, Neuropatia periférica, Neuropatia sensitiva periférica, Disgeusia, Cefaleia | Neurotoxicidade, Tremor, Nevralgia, Reação de hipersensibilidade, Hipostesia | |
| <i>Afeções oculares</i> | Aumento do lacrimejo | Perturbação visual, Secura ocular, Dor ocular, Insuficiência visual, Visão turva | |
| <i>Afeções do ouvido e do labirinto</i> | - | Acúfenos, Hipoacusia | |
| <i>Cardiopatias</i> | - | Fibrilhação auricular, Isquemia/enfarte cardíaco | |
| <i>Vasculopatias</i> | Edema dos membros inferiores, Hipertensão arterial, ⁺ Embolia e trombose | Rubor, Hipotensão, Crise hipertensiva, Afrontamento, Flebite | |
| <i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i> | Faringite, Disestesia da faringe | Soluços, Dor faringolaríngea, Disfonia | |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | Obstipação, Dispepsia | Hemorragia gastrointestinal alta, Ulceração da boca, Gastrite, Distensão abdominal, Doença de refluxo gastroesofágico, Dor na boca, Disfagia, Rectorragia, Dor abdominal baixa, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Mal-estar abdominal | |
| <i>Afeções hepatobiliares</i> | - | Função hepática anormal | |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | Alopécia, Alterações ungueais | Hiperidrose, Exantema eritematoso, Urticária, Suores noturnos | |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> | Mialgia, Artralgia, Dores nas extremidades | Dor no maxilar inferior, Espasmos musculares, Trismo, Fraqueza muscular | |
| <i>Doenças renais e urinárias</i> | - | Hematúria, Proteinúria, Clearance renal da creatina diminuída, Disúria | Insuficiência renal aguda secundária a desidratação (raro) |

| Sistema Corporal | Muito Frequente <i>Todos os graus</i> | Frequente <i>Todos os graus</i> | Raro/Muito raro (Experiência após a comercialização) |
|--|--|---|---|
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | Pirexia, Fraqueza, [†] Letargia, Intolerância a temperatura | Inflamação da mucosa, Dor nos membros, Dor, Arrepios, Dor torácica, Estado gripal, [†] Febre, Reação associada à perfusão, Reação no local de injeção, Dor no local da perfusão, Dor no local de injeção | |
| <i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i> | - | Contusão | |

[†] Para cada termo, a contagem da frequência baseou-se nas RAMs de todos os graus. Para os termos assinalados com “+”, a contagem da frequência baseou-se nas RAMs de grau 3-4. As RAMs são incluídas de acordo com a incidência mais elevada observada em qualquer dos ensaios de associação principais.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome da mão-pé (ver secção 4.4)

Nos ensaios de capecitabina em monoterapia (englobando estudos de tratamento adjuvante do cancro do cólon, tratamento do cancro colorectal metastático e tratamento do cancro da mama), com doses de capecitabina de 1250 mg/m² duas vezes por dia, nos dias 1 a 14, de 3 em 3 semanas, foi observada uma frequência de 53% a 60% de síndrome da mão-pé de todos os graus, e no tratamento do cancro da mama metastático, no braço capecitabina/docetaxel foi observada uma frequência de 63%. Nos ensaios de tratamento com capecitabina em associação, com doses de capecitabina de 1000 mg/m² duas vezes por dia, nos dias 1 a 14, de 3 em 3 semanas, foi observada uma frequência de 22% a 30% de síndrome da mão-pé de todos os graus.

Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos com dados de mais de 4700 doentes tratados com capecitabina em monoterapia ou com capecitabina em associação com diferentes regimes de quimioterapia, em múltiplas indicações (cancro do cólon, cancro colorectal, cancro gástrico e cancro da mama), demonstrou que a síndrome da mão-pé (todos os graus) ocorreu em 2066 (43%) doentes após um tempo mediano de 239 [IC de 95% 201, 288] dias após o início do tratamento com capecitabina. Em todos os estudos combinados, as seguintes co variáveis estiveram de forma estatisticamente significativa, associadas a um risco aumentado de desenvolvimento da síndrome da mão-pé: aumento da dose inicial de capecitabina (grama), diminuição da dose cumulativa de capecitabina (0,1*kg), aumento da intensidade da dose relativa nas primeiras seis semanas, aumento da duração do tratamento do estudo (semanas), aumento da idade (em incrementos de 10 anos), sexo feminino e bom *performance status* ECOG inicial (0 versus ≥1).

Diarreia (ver secção 4.4)

A capecitabina pode induzir a ocorrência de diarreia, que foi observada em até 50% dos doentes.

Os resultados de uma meta-análise de 14 ensaios clínicos com dados de mais de 4700 doentes tratados com capecitabina demonstraram que, em todos os estudos combinados, as seguintes co variáveis estiveram de forma estatisticamente significativa, associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de diarreia: aumento da dose inicial de capecitabina (grama), aumento da duração do tratamento do estudo (semanas), aumento da idade (em incrementos de 10 anos) e sexo feminino. As seguintes co variáveis estiveram de forma estatisticamente significativa, associadas a um risco diminuído de desenvolvimento de diarreia: aumento da dose cumulativa de capecitabina (0,1*kg) e aumento da intensidade da dose relativa nas primeiras seis semanas.

Cardiotoxicidade (ver secção 4.4)

Adicionalmente às RAMs descritas nas tabelas 4 e 5, as RAMs seguintes, com incidência inferior a 0,1%, foram relacionadas com a utilização da capecitabina em monoterapia, com base numa análise agrupada de dados de segurança clínica de 7 ensaios clínicos incluindo 949 doentes (2 ensaios clínicos de fase III e 5 ensaios clínicos de fase II no cancro colorectal metastático e no cancro da mama metastático): cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, morte súbita e extrassístoles ventriculares.

Encefalopatia

Adicionalmente às RAMs descritas nas tabelas 4 e 5, e com base na análise agrupada de dados de segurança clínica de 7 ensaios clínicos descrita acima, a encefalopatia foi também relacionada com a utilização de capecitabina em monoterapia, com uma incidência inferior a 0,1%

Exposição a comprimidos esmagados ou partidos:

No caso de exposição a comprimidos de capecitabina esmagados ou partidos, foram notificadas as seguintes reações adversas medicamentosas: irritação ocular, tumefação ocular, eritema cutâneo, cefaleia, parestesia, diarreia, náusea, irritação gástrica e vómitos.

Populações especiais

Doentes idosos (ver secção 4.2)

Uma análise dos dados de segurança obtidos em doentes com idade ≥ 60 anos, tratados com capecitabina em monoterapia e uma análise de doentes tratados com a associação de capecitabina e docetaxel, mostrou um aumento na incidência de reações adversas de grau 3 e 4 e de reações adversas graves, relacionadas com o tratamento, comparativamente com as ocorridas em doentes com idade < 60 anos. Os doentes com idade ≥ 60 anos, tratados com capecitabina e docetaxel também apresentaram um maior número de abandonos precoces do tratamento devido à ocorrência de reações adversas, comparativamente com os doentes com idade < 60 anos.

Os resultados de uma meta-análise de 14 ensaios clínicos com dados de mais de 4700 doentes tratados com capecitabina demonstraram que, em todos os estudos combinados, o aumento da idade (em incrementos de 10 anos) foi associado de forma estatisticamente significativa a um risco aumentado de desenvolvimento da síndrome da mão-pé e de diarreia e a um risco diminuído de desenvolvimento de neutropenia.

Sexo

Os resultados de uma meta-análise de 14 ensaios clínicos com dados de mais de 4700 doentes tratados com capecitabina demonstraram que, em todos os estudos combinados, o sexo feminino foi associado de forma estatisticamente significativa, a um risco aumentado de desenvolvimento da síndrome da mão-pé e de diarreia e a um risco diminuído de desenvolvimento de neutropenia.

Doentes com compromisso renal (ver secção 4.2, 4.4 e 5.2)

Uma análise dos dados de segurança em doentes tratados com capecitabina em monoterapia (no cancro colorectal) com compromisso renal antes do início do tratamento, mostrou um aumento na incidência de reações adversas de grau 3 e 4, relacionadas com o tratamento, comparativamente com doentes com função renal normal (36% em doentes sem compromisso renal, $n=268$ versus 41% no compromisso ligeiro $n=257$ e 54% no compromisso moderado $n=59$, respetivamente) (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso moderado da função renal demonstraram um aumento da taxa da redução da dose (44%) versus 33% e 32% em doentes sem compromisso renal ou com compromisso renal ligeiro, e um aumento no número de abandonos precoces do tratamento (21% dos abandonos durante os dois primeiros ciclos) versus 5% e 8% em doentes sem compromisso renal ou com compromisso renal ligeiro.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**

4.9 Sobredosagem

As manifestações de sobredosagem aguda incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, irritação e hemorragia gastrointestinal e depressão da medula óssea. O controlo da sobredosagem deverá incluir as intervenções médicas de suporte e terapêuticas habituais, destinadas a corrigir as manifestações clínicas e a prevenir as suas possíveis complicações.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, Código ATC: L01BC06

A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, de administração oral, que atua como um precursor da fração citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU). A capecitabina é ativada via várias etapas enzimáticas (ver secção 5.2). A enzima envolvida na conversão final em 5-FU, a timidina fosforilase (ThyPase), encontra-se nos tecidos tumorais, e também nos tecidos normais, embora habitualmente em menores concentrações. Em modelos de xenotransplante de cancro humano, a capecitabina revelou um efeito sinérgico em associação com o docetaxel, que pode estar relacionado com o aumento da timidina fosforilase pelo docetaxel.

Há indícios de que o metabolismo do 5-FU na via anabólica bloqueia a reação de metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, interferindo deste modo com a síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN). A incorporação do 5-FU conduz também à inibição do ARN e da síntese proteica. Uma vez que o ADN e o ARN são essenciais para a divisão e crescimento das células, o efeito do 5-FU pode ser de originar uma deficiência em timidina que provoque um crescimento desequilibrado e a morte celular. Os efeitos da privação em ADN e ARN são mais marcados nas células de proliferação mais rápida e que metabolizam o 5-FU mais rapidamente.

Cancro do cólon e colorectal

Capecitabina em monoterapia no cancro do cólon adjuvante

Os dados de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e controlado, em doentes com cancro do cólon, estadio III (Dukes C), suportam a utilização de capecitabina no tratamento adjuvante dos doentes com cancro do cólon (Estudo X-ACT; M66001). Neste ensaio 1987 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com capecitabina (1250 mg/m² duas vezes por dia, durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana, administrada em ciclos de tratamento de 3 semanas, durante 24 semanas) ou para receber 5-FU e leucovorina (Regime da Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina intravenoso, seguido de 425 mg/m² de 5-FU intravenoso em bólus, nos dias 1 a 5, de 28 em 28 dias, durante 24 semanas). Na população do protocolo, a sobrevivência livre de doença com capecitabina foi pelo menos equivalente à obtida com 5-FU/LV intravenoso (taxa de risco 0,92; IC de 95%; 0,80-1,06). Na população aleatorizada total, a taxa de risco dos testes em relação à diferença de capecitabina vs. 5-FU/LV na sobrevivência livre de doença e na sobrevivência global, foi de 0,88 (IC de 95%; 0,77 – 1,01; p = 0,068) e 0,86 (IC de 95%; 0,74 – 1,01; p = 0,060), respetivamente. No momento da análise, o tempo de seguimento mediano foi de 6,9 anos. Numa análise de Cox multivariada, pré-planeada, foi demonstrada a superioridade de capecitabina em comparação com 5-FU/LV em bólus. No plano da análise estatística, foram pré-especificados os seguintes fatores para inclusão no modelo: idade, tempo desde a cirurgia até a aleatorização, sexo, níveis de CEA no nível basal, gânglios linfáticos no nível basal, e país. No total da população aleatorizada, a capecitabina demonstrou ser superior a 5-FU/LV em termos de sobrevivência livre de doença (taxa de risco 0,849; IC de 95% 0,739 - 0,976; p=0,0212), e em termos de sobrevivência global (taxa de risco 0,828; IC de 95% 0,705 - 0,971; p=0,0203).

Tratamento em associação do cancro do cólon adjuvante

Os dados de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e controlado, em doentes com

cancro do cólon, estadió III (Dukes C), suportam a utilização de capecitabina em associação com oxaliplatina (XELOX) no tratamento adjuvante dos doentes com cancro do cólon (estudo NO16968). Neste ensaio, 944 doentes foram aleatorizados para ciclos de 3 semanas com capecitabina, durante 24 semanas (1000 mg/m² duas vezes por dia, durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana), em associação com oxaliplatina (perfusão intravenosa de 130 mg/m², durante 2 horas no dia 1, de 3 em 3 semanas); 942 doentes foram aleatorizados para 5-FU em bólus e leucovorina. Na análise primária da sobrevivência livre de doença na população com intenção de tratar, XELOX demonstrou ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR=0,80, IC de 95% = [0,69; 0,93]; p=0,0045). A taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos foi de 71% para XELOX *versus* 67% para 5-FU/LV. A análise do objetivo secundário, sobrevivência livre de recidiva, suporta estes resultados com um *hazard ratio* (HR) (taxa de risco) de 0,78 (IC de 95% = [0,67; 0,92]; p=0,0024) para XELOX *vs.* 5-FU/LV. XELOX demonstrou uma tendência para uma sobrevivência global superior, com um HR de 0,87 (IC de 95% = [0,72; 1,05]; p=0,1486), o que se traduz numa redução de 13% do risco de morte. A taxa de sobrevivência global a 5 anos foi de 78% para XELOX *versus* 74% para 5-FU/LV. Os dados de eficácia baseiam-se num tempo de observação mediano de 59 meses para a sobrevivência global e de 57 meses para a sobrevivência livre de doença. Na população com intenção de tratar, a taxa de descontinuação devido a acontecimentos adversos foi superior no braço do tratamento em associação XELOX (21%) em comparação com o braço de monoterapia 5-FU/LV (9%).

Capecitabina em monoterapia no cancro colorectal metastático

Os dados provenientes de dois ensaios clínicos de fase III, de desenho idêntico, multicêntricos, aleatorizados, controlados (SO14695; SO14796), apoiam a utilização da capecitabina no tratamento de primeira linha do cancro colorectal metastático. Nestes ensaios, 603 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com capecitabina (1250 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana, administrada em ciclos de tratamento de 3 semanas). 604 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com 5-FU e leucovorina (regime Mayo: 20 mg/m² de leucovorina intravenosa, seguido de 425 mg/m² de 5-FU em bólus intravenoso, nos dias 1 a 5, de 28 em 28 dias). As taxas de resposta objetiva globais, na população totalmente aleatorizada (avaliação do investigador) foram de 25,7% (capecitabina) *versus* 16,7% (regime Mayo); p < 0,0002. O tempo mediano decorrido até à progressão foi de 140 dias (capecitabina) *versus* 144 dias (regime Mayo). O tempo mediano de sobrevivência foi de 392 dias (capecitabina) *versus* 391 dias (regime Mayo). Atualmente, não estão disponíveis dados relativos à comparação de capecitabina administrada em monoterapia no cancro colorectal *versus* capecitabina em regimes combinados de 1ª linha.

Tratamento em associação de primeira linha do cancro colorectal metastizado.

Os dados de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e controlado (NO16966), suportam a utilização de capecitabina em associação com oxaliplatina ou em associação com oxaliplatina e bevacizumab no tratamento de primeira linha do cancro colorectal metastático. O estudo conteve duas partes: uma parte inicial com 2 braços, na qual 634 doentes foram aleatorizados para dois grupos de tratamento diferentes, incluindo XELOX ou FOLFOX-4, e uma parte subsequente fatorial 2x2, na qual 1401 doentes foram aleatorizados para quatro grupos de tratamento diferentes, incluindo XELOX mais placebo, FOLFOX-4 mais placebo, XELOX mais bevacizumab e FOLFOX-4 mais bevacizumab. Ver os regimes de tratamento na tabela 6.

Tabela 6 Regimes de tratamento no estudo NO16966 (CRCm)

| | Tratamento | Dose Inicial | Esquema |
|---|-------------------|--|---|
| FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Bevacizumab | Oxaliplatina | 85 mg/m ² intravenosa 2 h | Oxaliplatina no Dia 1, de 2 em 2 semanas |
| | Leucovorina | 200 mg/m ² intravenosa 2 h | Leucovorina nos Dias 1 e 2, de 2 em 2 semanas |
| | 5-Fluorouracilo | 400 mg/m ² bólus intravenoso, seguido de 600 mg/m ² intravenoso 22 h | 5-fluorouracilo bólus/perfusão intravenoso, nos Dias 1 e 2, de 2 em 2 semanas |

| | | | |
|--|------------------------------|--|---|
| | Placebo ou Bevacizumab | 5 mg/kg intravenoso 30-90 mins | Dia 1, anteriormente a FOLFOX-4, de 2 em 2 semanas |
| XELOX ou XELOX + Bevacizumab | Oxaliplatina Capecitabina | 130 mg/m ² intravenosa 2 h 1000 mg/m ² oral, duas vezes por dia | Oxaliplatina no Dia 1, de 3 em 3 semanas Capecitabina oral, duas vezes por dia, durante 2 semanas (seguido de 1 semana sem tratamento) |
| | Placebo ou Bevacizumab | 7,5 mg/kg intravenoso 30-90 mins | Dia 1, anteriormente a XELOX, de 3 em 3 semanas |
| 5-Fluorouracilo: Injeção em bólus intravenoso imediatamente após leucovorina | | | |

Na comparação global, foi demonstrada a não-inferioridade, em termos de sobrevivência livre de progressão, na população de doentes elegíveis e na população com intenção de tratar, dos braços que contêm XELOX em comparação com os braços que contêm FOLFOX-4 (ver tabela 7). Os resultados indicam que XELOX é equivalente a FOLFOX-4 em termos de sobrevivência global (ver tabela 7). A comparação de XELOX mais bevacizumab versus FOLFOX-4 mais bevacizumab constituiu uma análise exploratória pré-especificada. Neste subgrupo de tratamento, XELOX mais bevacizumab, comparativamente a FOLFOX-4 mais bevacizumab, foi semelhante em termos de sobrevivência livre de progressão (taxa de risco 1,01; IC de 97,5% 0,84 - 1,22). O seguimento mediano no momento da análise primária da população com intenção de tratar foi de 1,5 anos; os resultados de análises após um ano adicional de seguimento encontram-se também incluídos na tabela 7. No entanto, a análise da sobrevivência livre de progressão em tratamento não confirmou os resultados da análise geral da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global: a taxa de risco de XELOX versus FOLFOX-4 foi 1,24 com IC de 97,5% 1,07 - 1,44. Apesar da análise de sensibilidade demonstrar que diferenças nos esquemas posológicos e nos momentos das avaliações dos tumores têm impacto na análise da sobrevivência livre de progressão em tratamento, não foi encontrada uma explicação completa para este resultado.

Tabela 7 Resultados chave de eficácia da análise de não-inferioridade do Estudo NO16966

| ANÁLISE PRIMÁRIA | | | |
|---|---|---|-----------------------------|
| XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017) | | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017) | |
| População | Tempo Mediano para o Evento (Dias) | | HR (IC de 97,5%) |
| Parâmetro: Sobrevivência Livre de Progressão | | | |
| EPP | 241 | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| Parâmetro: Sobrevivência Global | | | |
| EPP | 577 | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |
| 1 ANO ADICIONAL DE SEGUIMENTO | | | |
| População | Tempo Mediano para o Evento (Dias) | | HR (IC de 97,5%) |
| Parâmetro: Sobrevivência Livre de Progressão | | | |
| EPP | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Parâmetro: Sobrevivência Global | | | |
| EPP | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

*EPP=população de doentes elegíveis (*eligible patient population*);

**ITT= população com intenção de tratar (*intent-to-treat population*)

O efeito da utilização de capecitabina numa dose inicial de 1000 mg/m² durante duas semanas, de 3 em 3 semanas, em associação com irinotecano, para o tratamento de primeira linha de doentes com cancro colorectal metastizado foi estudado num estudo de fase III, aleatorizado e controlado (CAIRO). 820 doentes foram aleatorizados para receber tratamento sequencial (n=410) ou tratamento em associação (n=410). O tratamento sequencial consistiu no tratamento com capecitabina em primeira linha (1250 mg/m² duas vezes por dia, durante 14 dias), irinotecano em segunda linha (350 mg/m² no dia 1) e capecitabina em terceira linha (1000 mg/m² duas vezes por dia, durante 14 dias) em associação com oxaliplatina (130 mg/m² no dia 1). O tratamento em associação consistiu no tratamento com capecitabina em primeira linha (1000 mg/m² duas vezes por dia, durante 14 dias) em associação com irinotecano (250 mg/m² no dia 1) (XELIRI) e capecitabina em segunda linha (1000 mg/m² duas vezes por dia, durante 14 dias) em associação com oxaliplatina (130 mg/m² no dia 1). Todos os ciclos de tratamento foram administrados com intervalos de 3 semanas. No tratamento em primeira linha, a mediana da sobrevivência livre de progressão na população com intenção de tratar foi de 5,8 meses (IC95% 5,1-6,2 meses) para capecitabina em monoterapia e 7,8 meses (IC95% 7,0-8,3 meses; p=0,0002) para XELIRI. No entanto, observou-se uma incidência aumentada de toxicidade gastrointestinal e neutropenia durante o tratamento com XELIRI em primeira linha (26% e 11% para XELIRI e capecitabina em primeira linha, respetivamente).

O regime XELIRI foi comparado com 5-FU + irinotecano (FOLFIRI) em três estudos aleatorizados em doentes com cancro colorectal metastizado. Os regimes XELIRI incluíram capecitabina 1000 mg/m² duas vezes por dia nos dias 1 a 14 de um ciclo de três semanas em associação com irinotecano 250 mg/m² no dia 1. No maior estudo (BICC-C Study), os doentes foram aleatorizados para receber, em regime aberto, FOLFIRI (n=144), 5-FU em bólus (mIFL) (n=145) ou XELIRI (n=141) e foram adicionalmente aleatorizados para tratamento em dupla ocultação com celecoxib ou placebo. A mediana da PFS foi de 7,6 meses com FOLFIRI, 5,9 meses com mIFL (p=0,004 para a comparação com FOLFIRI) e 5,8 meses com XELIRI (p=0,015). A mediana da OS foi de 23,1 meses com FOLFIRI, 17,6 meses com mIFL (p=0,09), e 18,9 meses com XELIRI (p=0,27). Os doentes tratados com XELIRI desenvolveram toxicidade gastrointestinal excessiva comparativamente com os que foram tratados com FOLFIRI (diarreia 48% e 14% para XELIRI e FOLFIRI, respetivamente).

No estudo EORTC, os doentes foram aleatorizados para receber, em regime aberto, FOLFIRI (n=41) ou XELIRI (n=44) e adicionalmente aleatorizados para tratamento em dupla ocultação com celecoxib ou placebo. A duração mediana da PFS e da sobrevivência global (OS) foi inferior com XELIRI *versus* FOLFIRI (PFS 5,9 *versus* 9,6 meses e OS 14,8 *versus* 19,9 meses), tendo sido adicionalmente notificadas taxas excessivas de diarreia nos doentes tratados com o regime XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

No estudo publicado por Skof et al, os doentes foram aleatorizados para receber FOLFIRI ou XELIRI. A taxa de resposta global foi de 49% no braço de XELIRI e 48% no de FOLFIRI (p=0,76). No final do tratamento, 37% dos doentes no braço de XELIRI e 26% dos doentes no braço de FOLFIRI não apresentavam evidência da doença (p=0,56). A toxicidade foi semelhante entre os tratamentos, com exceção da neutropenia que foi notificada mais frequentemente nos doentes tratados com FOLFIRI.

Monatgnani et al utilizaram os resultados dos três estudos acima para realizar uma análise global dos estudos aleatorizados que comparam os regimes de tratamento FOLFIRI e XELIRI no tratamento do CRCm. Foi associada uma redução significativa do risco de progressão a FOLFIRI (HR 0,76; IC95% 0,62-0,95; p<0,01), um resultado parcialmente devido à fraca tolerabilidade dos regimes XELIRI utilizados.

Os dados de um estudo clínico aleatorizado (Souglakos et al, 2012) que comparou FOLFIRI + bevacizumab com XELIRI + bevacizumab, demonstraram não haver diferenças significativas na PFS ou OS entre os tratamentos. Os doentes foram aleatorizados para receber FOLFIRI mais bevacizumab (Braço-A, n=167) ou XELIRI mais bevacizumab (Braço-B, n=166). Para o Braço B, o regime XELIRI incluiu capecitabina 1000 mg/m² duas vezes por dia durante 14 dias + irinotecano 250 mg/m² no dia 1. A mediana da sobrevivência livre de progressão (PFS) foi de 10,0 e 8,9 meses; p=0,64, a sobrevivência global foi de 25,7 e 27,5 meses; p=0,55 e as taxas de resposta foram de 45,5 e 39,8%;

p=0,32 para FOLFIRI-Bev e XELIRI-Bev, respetivamente. Os doentes tratados com XELIRI + bevacizumab registaram uma incidência significativamente maior de diarreia, neutropenia febril e reações cutâneas mão-pé que os doentes tratados com FOLFIRI + bevacizumab, com atrasos no tratamento, reduções de dose e descontinuações do tratamento significativamente maiores.

Os dados de um estudo de fase II, multicêntrico, aleatorizado e controlado (AIO KRK 0604) suportam a utilização de capecitabina numa dose inicial de 800 mg/m² durante duas semanas, de 3 em 3 semanas, em associação com irinotecano e bevacizumab, para o tratamento de primeira linha de doentes com cancro colorectal metastizado. 120 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com um regime XELIRI modificado contendo capecitabina 800 mg/m² duas vezes por dia durante duas semanas, seguido de um período de descanso de 7 dias, irinotecano (200 mg/m² sob a forma de uma perfusão de 30 minutos no dia 1, a cada 3 semanas) e bevacizumab (7,5 mg/kg sob a forma de uma perfusão de 30 a 90 minutos no dia 1, de 3 em 3 semanas); 127 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com capecitabina (1000 mg/m² duas vezes por dia, durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 7 dias), oxaliplatina (130 mg/m² sob a forma uma perfusão de 2 horas no dia 1, de 3 em 3 semanas) e bevacizumab (7,5 mg/kg sob a forma de uma perfusão de 30 a 90 minutos no dia 1, de 3 em 3 semanas). Após uma duração média de seguimento para a população do estudo de 26,2 meses, as respostas ao tratamento foram como descrito abaixo:

Tabela 8 Resultados chave de eficácia do estudo AIO KRK

| | XELOX + bevacizumab <i>(ITT: N=127)</i> | XELIRI modificado + bevacizumab <i>(ITT: N= 120)</i> | Hazard ratio IC 95% Valor de p |
|--|---|--|---|
| <i>Sobrevivência livre de progressão após 6 meses</i> | | | |
| ITT | 76% | 84% | - |
| IC95% | 69 - 84% | 77 - 90% | |
| <i>Mediana da sobrevivência livre de progressão</i> | | | |
| ITT | 10,4 meses | 12,1 meses | 0,93 |
| IC95% | 9,0 - 12,0 | 10,8 - 13,2 | 0,82 - 1,07 p=0,30 |
| <i>Mediana da sobrevivência global</i> | | | |
| ITT | 24,4 meses | 25,5 meses | 0,90 |
| IC 95% | 19,3 - 30,7 | 21,0 - 31,0 | 0,68 - 1,19 p=0,45 |

Tratamento em associação de segunda linha do cancro colorectal metastizado

Os dados de um estudo clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e controlado (NO16967), suportam a utilização de capecitabina em associação com oxaliplatina, no tratamento de segunda linha do cancro colorectal metastizado. Neste ensaio, 627 doentes com carcinoma colorectal metastizado, que receberam tratamento anterior com irinotecano em associação com um regime de fluoropirimidina como tratamento de primeira linha, foram aleatorizados para tratamento com XELOX ou FOLFOX-4. Ver o esquema posológico de XELOX e FOLFOX-4 (sem adição de placebo ou bevacizumab) na tabela 6. Na população definida pelo protocolo e na população com intenção de tratar, foi demonstrado que XELOX é não-inferior a FOLFOX-4 em termos de sobrevivência livre de progressão (ver tabela 9). Os resultados indicam que XELOX é equivalente a FOLFOX-4 em termos de sobrevivência global (ver tabela 9). O seguimento mediano no momento da análise primária da população com intenção de tratar, foi de 2,1 anos; os resultados de análises após 6 meses adicionais de seguimento encontram-se também incluídos na tabela 9.

Tabela 9 Resultados chave de eficácia da análise de não-inferioridade do Estudo NO16967

| ANÁLISE PRIMÁRIA | | |
|---|--|--|
| | XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313) | FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314) |
| População | Tempo Mediano para o Evento (Dias) | |
| Parâmetro: Sobrevivência Livre de Progressão | | |
| | | HR (IC de 95%) |

| | | | |
|---|---|-----|---------------------------|
| PPP | 154 | 168 | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT | 144 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parâmetro: Sobrevida Global | | | |
| PPP | 388 | 401 | 1,07 (0,88; 1,31) |
| ITT | 363 | 382 | 1,03 (0,87; 1,23) |
| População | Tempo Mediano para o Evento (Dias) | | HR (IC de 95%) |
| Parâmetro: Sobrevida Livre de Progressão | | | |
| PPP | 154 | 166 | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT | 143 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parâmetro: Sobrevida Global | | | |
| PPP | 393 | 402 | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT | 363 | 382 | 1,02 (0,86; 1,21) |

*PPP= população definida pelo protocolo (*per-protocol population*);

**ITT= população com intenção de tratar (*intent-to-treat population*)

Cancro gástrico avançado:

Os dados de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e controlado, em doentes com cancro gástrico avançado, suportam a utilização de capecitabina no tratamento de primeira linha do cancro gástrico avançado (ML17032). Neste ensaio, 160 doentes foram aleatorizados para tratamento com capecitabina (1000 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 7 dias) e cisplatina (80 mg/m² sob a forma de uma perfusão com duração de 2 horas, de 3 em 3 semanas). Um total de 156 doentes foram aleatorizados para tratamento com 5-FU (800 mg/m² por dia, perfusão contínua nos dias 1 a 5, de 3 em 3 semanas) e cisplatina (80 mg/m² sob a forma de uma perfusão com duração de 2 horas no dia 1, de 3 em 3 semanas). Na análise definida pelo protocolo, capecitabina em associação com cisplatina foi não inferior a 5-FU em associação com cisplatina, em termos de sobrevida livre de progressão (taxa de risco 0,81; IC de 95%; 0,63-1,04). A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses (capecitabina + cisplatina) versus 5,0 meses (5-FU + cisplatina). A taxa de risco da duração da sobrevida (sobrevida global) foi semelhante à taxa de risco da sobrevida livre de progressão (taxa de risco 0,85; IC de 95%; 0,64-1,13). A duração mediana da sobrevida foi de 10,5 meses (capecitabina + cisplatina) versus 9,3 meses (5-FU + cisplatina).

Os dados de um estudo clínico de fase III, multicêntrico e aleatorizado, que compara capecitabina a 5-FU e oxaliplatina a cisplatina, em doentes com cancro gástrico avançado, suportam a utilização de capecitabina no tratamento de primeira linha do cancro gástrico avançado (REAL-2). Neste ensaio clínico, 1002 doentes foram aleatorizados num desenho fatorial 2x2, para um dos 4 braços seguintes:

- ECF: epirrubicina (50 mg/m² em bólus, no dia 1, de 3 em 3 semanas), cisplatina (60 mg/m² sob a forma de uma perfusão com duração de 2 horas, no dia 1, de 3 em 3 semanas) e 5-FU (200 mg/m² por dia, administrado em perfusão contínua através de uma linha central).
- ECX: epirrubicina (50 mg/m² em bólus, no dia 1, de 3 em 3 semanas), cisplatina (60 mg/m² sob a forma de uma perfusão com duração de 2 horas, no dia 1, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (625 mg/m² duas vezes por dia, continuamente).
- EOF: epirrubicina (50 mg/m² em bólus, no dia 1, de 3 em 3 semanas), oxaliplatina (130 mg/m² sob a forma de uma perfusão com duração de 2 horas, no dia 1, de 3 em 3 semanas) e 5-FU (200 mg/m² por dia, administrado em perfusão contínua através de uma linha central).
- EOX: epirrubicina (50 mg/m² em bólus, no dia 1, de 3 em 3 semanas), oxaliplatina (130 mg/m² sob a forma de uma perfusão com duração de 2 horas, no dia 1, de 3 em 3 semanas) e capecitabina (625 mg/m² duas vezes por dia, continuamente).

As análises de eficácia primária na população do protocolo demonstraram não inferioridade na sobrevida global para a capecitabina- vs. os regimes baseados em 5-FU (taxa de risco 0,86; IC de 95% 0,8 - 0,99) e para a oxaliplatina- vs. os regimes baseados em cisplatina (taxa de risco 0,92; IC de 95% 0,80 - 1,1). A mediana da sobrevida global foi de 10,9 meses nos regimes baseados em capecitabina e de 9,6 meses nos regimes baseados em 5-FU. A mediana da sobrevida global foi de

10,0 meses nos regimes baseados em cisplatina e de 10,4 meses nos regimes baseados em oxaliplatina.

A capecitabina tem sido também utilizada em associação com oxaliplatina no tratamento do cancro gástrico avançado. Os estudos de capecitabina em monoterapia indicam que capecitabina possui atividade no cancro gástrico avançado.

Cancro do cólon, cancro colorectal e cancro gástrico avançado: meta-análise

Uma meta-análise de seis ensaios clínicos (estudos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) suporta a substituição de 5-FU por capecitabina no tratamento em monoterapia e em associação do cancro gastrointestinal. A análise agrupada inclui 3097 doentes tratados com regimes contendo capecitabina e 3074 doentes tratados com regimes contendo 5-FU. O tempo de sobrevivência global mediano foi de 703 dias (IC de 95%: 671; 745) em doentes tratados com regimes contendo capecitabina e de 683 dias (IC de 95%: 646; 715) em doentes tratados com regimes contendo 5-FU. A taxa de risco para a sobrevivência global foi de 0,94 (IC de 95%: 0,89; 1,00, $p=0,0489$), indicando que os regimes contendo capecitabina são não inferiores aos regimes contendo 5-FU).

Cancro da mama

Capecitabina em associação com docetaxel no tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático

Os dados provenientes de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado, apoiam a utilização de capecitabina em associação com docetaxel, no tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado, ou metastático, após falência da quimioterapia citotóxica incluindo uma antraciclina. Neste ensaio, 255 doentes foram aleatorizados para receber tratamento com capecitabina (1250 mg/m² duas vezes por dia durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana e 75 mg/m² de docetaxel sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas). 256 doentes foram aleatorizados para receber tratamento apenas com docetaxel (100 mg/m² sob a forma de uma perfusão intravenosa com duração de 1 hora, de 3 em 3 semanas). A sobrevivência foi superior no braço tratado com capecitabina + docetaxel ($p=0,0126$). O valor mediano da sobrevivência foi de 442 dias (capecitabina + docetaxel) versus 352 dias (apenas docetaxel). As taxas de resposta objetiva globais, na população totalmente aleatorizada (avaliação do investigador) foram de 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (apenas docetaxel); $p = 0,0058$. O tempo até à progressão da doença foi superior no braço tratado com a associação capecitabina + docetaxel ($p<0,0001$). O tempo mediano até à progressão foi de 186 dias (capecitabina + docetaxel) versus 128 dias (apenas docetaxel).

Capecitabina em monoterapia após falência de taxanos e um regime de quimioterapia contendo antraciclina ou nos doentes em que não está indicada a terapêutica com antraciclina

Os dados provenientes de dois ensaios clínicos de fase II, multicêntrico, apoiam a utilização de capecitabina como agente único para tratamento de doentes após falência do tratamento com taxanos e um regime de quimioterapia contendo antraciclina ou nos quais não está indicada a continuação da terapêutica com antraciclina. Nestes ensaios, um total de 236 doentes foram tratados com capecitabina (1250 mg/m², duas vezes por dia, durante 2 semanas, seguidas de um período de descanso de 1 semana). As taxas de resposta objetiva globais (avaliação do investigador) foram de 20% (primeiro ensaio) e 25% (segundo ensaio). O tempo mediano decorrido até à progressão foi de 93 e 98 dias. O tempo mediano de sobrevivência foi de 384 e 373 dias.

Todas as indicações

Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos com dados de mais de 4700 doentes tratados com capecitabina em monoterapia ou com capecitabina em associação com diferentes regimes de quimioterapia, em múltiplas indicações (cancro do cólon, cancro colorectal, cancro gástrico e cancro da mama), demonstrou que os doentes a tomar capecitabina que desenvolveram síndrome da mão-pé tiveram uma sobrevivência global maior, em comparação com os doentes que não desenvolveram síndrome da mão-pé: sobrevivência global mediana de 1100 dias (IC de 95% 1007;1200) vs. 691 dias (IC de 95% 638;754), com uma taxa de risco de 0,61 (IC de 95% 0,56; 0,66).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xeloda em todos os sub-grupos da população pediátrica no adenocarcinoma do cólon e reto, adenocarcinoma gástrico e carcinoma da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da capecitabina foi avaliada no intervalo de doses de 502-3514 mg/m²/dia. Os parâmetros da capecitabina, da 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) e da 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR), medidos nos dias 1 e 14 foram semelhantes. A AUC do 5-FU foi 30%-35% superior no dia 14. A redução da dose de capecitabina diminui a exposição sistémica ao 5-FU, mais do que proporcionalmente à dose, devido à farmacocinética não-linear do metabolito ativo.

Absorção

Após administração oral, a capecitabina é rápida e extensamente absorvida, seguindo-se uma ampla conversão nos seus metabolitos, 5'-DFCR e 5'-DFUR. A administração com alimentos diminui a velocidade da absorção da capecitabina, mas tem apenas um ligeiro efeito na AUC do 5'-DFUR, bem como na AUC do metabolito seguinte, o 5-FU. No dia 14, a administração de uma dose de 1250 mg/m², após a ingestão de alimentos, originou concentrações plasmáticas máximas (C_{max} em µg/ml) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL de 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 e 5,46, respetivamente. O tempo decorrido até se alcançarem as concentrações plasmáticas máximas (T_{max} em horas) foi de 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 e 3,34. Os valores da AUC_{0-∞} em µg.h/ml foram de 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 e 36,3.

Distribuição

Os estudos *in vitro* com plasma humano determinaram que a capecitabina, o 5'-DFCR, o 5'-DFUR e 5-FU se ligam em 54%, 10%, 62% e 10%, às proteínas, principalmente à albumina.

Biotransformação

A capecitabina é inicialmente metabolizada pela carboxilesterase hepática em 5'-DFCR, que é posteriormente convertida em 5'-DFUR pela citidina desaminase, localizada principalmente no fígado e tecidos tumorais. A ativação catalítica do 5'-DFUR ocorre posteriormente pela timidina fosforilase (ThyPase). As enzimas envolvidas na ativação catalítica encontram-se principalmente nos tecidos tumorais, encontrando-se também nos tecidos normais, embora habitualmente em menores concentrações. A biotransformação enzimática sequencial da capecitabina em 5-FU, origina concentrações mais elevadas nas células tumorais. No caso dos tumores coloreticais, o aparecimento de 5-FU parece localizar-se, em grande parte, nas células do estroma tumoral. Após a administração oral da capecitabina a doentes com cancro coloretal, o quociente “concentração de 5-FU nos tumores coloreticais”/“concentração de 5-FU nos tecidos adjacentes” foi de 3,2 (variou de 0,9 a 8,0). O quociente “concentração de 5-FU no tumor”/“concentração de 5-FU no plasma” foi de 21,4 (variou de 3,9 a 59,9; n=8), enquanto que o quociente da concentração nos tecidos saudáveis/plasma foi de 8,9 (variou de 3,0 a 25,8; n=8). A atividade da timidina fosforilase foi determinada, verificando-se ser 4 vezes superior no tumor coloretal primário relativamente ao tecido normal adjacente. De acordo com estudos imuno-histoquímicos, uma grande parte da timidina fosforilase parece localizar-se nas células do estroma do tumor.

O 5-FU é posteriormente catabolizado em dihidro-5-fluorouracilo (FUH2), muito menos tóxico, pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD). A dihidropirimidase quebra o anel pirimidínico originando o ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente a β-ureido-propionase cliva o FUPA em α-fluoro-β-alanina (FBAL), que é excretado na urina. A atividade da dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é a etapa limitante da velocidade. A deficiência em DPD pode conduzir ao aumento da toxicidade da capecitabina (ver secção 4.3 e 4.4).

Eliminação

A semivida de eliminação (t_{1/2} em horas) da capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL foi de 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 e 3,23, respetivamente. A capecitabina e os seus metabolitos são principalmente

excretados na urina. 95,5% da dose administrada de capecitabina foi recuperada na urina. A excreção fecal é mínima (2,6%). O principal metabolito excretado na urina é o FBAL, que representa 57% da dose administrada. Cerca de 3% da dose administrada é excretada inalterada na urina.

Terapêutica combinada

Estudos de fase I, destinados a avaliar o efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos quer do docetaxel quer do paclitaxel, e vice-versa, não mostrou a existência de qualquer efeito da capecitabina nos parâmetros farmacocinéticos do docetaxel nem do paclitaxel (C_{max} e AUC) nem de qualquer efeito do docetaxel nem do paclitaxel nos parâmetros farmacocinéticos do 5'-DFUR.

Farmacocinética em populações especiais

Procedeu-se a uma análise da farmacocinética populacional após tratamento de 505 doentes com cancro colorectal, com doses de capecitabina de 1250 mg/m², duas vezes por dia. O sexo, presença ou ausência de metástases hepáticas no início do estudo, o índice de Karnofsky, a bilirrubina total, a albumina sérica, ASAT e ALAT não tiveram efeito estatisticamente significativo na farmacocinética do 5'-DFUR, 5-FU e FBAL.

Doentes com compromisso hepático devido a metástases hepáticas.

De acordo com um estudo farmacocinético realizado em doentes neoplásicos com compromisso hepático ligeiro a moderado, devido a metástases hepáticas, a biodisponibilidade da capecitabina e a exposição ao 5-FU podem aumentar relativamente a doentes sem compromisso hepático. Não existem dados de farmacocinética relativos a doentes com compromisso hepático grave.

Doentes com compromisso renal.

Com base num estudo de farmacocinética realizado em doentes neoplásicos com compromisso renal ligeiro a grave, não há evidência da existência de efeito da depuração da creatinina na farmacocinética do fármaco inalterado e do 5-FU. Verificou-se que a depuração da creatinina influenciou a exposição sistémica ao 5'-DFUR (aumento de 35% na AUC quando a depuração da creatinina diminui em cerca de 50%) e ao FBAL (aumento de 114% na AUC quando a depuração da creatinina diminui em cerca de 50%). O FBAL é um metabolito sem atividade antiproliferativa.

Idosos.

Com base na análise da farmacocinética populacional, que incluiu doentes com uma ampla gama de idades (27 a 86 anos) e incluiu 234 doentes (46%) com idade igual ou superior a 65 anos, verificou-se que a idade não influencia a farmacocinética do 5'-DFUR e do 5-FU. A AUC do FBAL aumentou com a idade (aumento de 20% na idade origina um aumento de 15% na AUC do FBAL). Este aumento deve-se provavelmente a uma alteração na função renal.

Fatores étnicos.

Em doentes Japoneses (n=18) a C_{max} da capecitabina foi cerca de 36% inferior e a AUC 24% inferior às observadas em doentes caucasianos (n=22), após a administração oral de 825 mg/m² de capecitabina, duas vezes por dia, durante 14 dias. Nos doentes Japoneses a C_{max} de FBAL foi também cerca de 25% inferior e AUC de FBAL 34% inferior às observadas nos doentes caucasianos. A relevância clínica destas diferenças é desconhecida. Não ocorreram diferenças significativas na exposição aos outros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade por dose repetida, a administração oral diária da capecitabina no macaco cynomolgus e no ratinho, originou efeitos tóxicos no sistema gastrointestinal, linfóide e hematopoiético, típicos das fluoropirimidinas. Estes efeitos tóxicos foram reversíveis. Observou-se toxicidade cutânea, caracterizada por alterações degenerativas/regressivas com a capecitabina. A capecitabina revelou ser desprovida de toxicidade hepática e de toxicidade no SNC. Foi possível detetar toxicidade cardiovascular no macaco cynomolgus (por exemplo o prolongamento dos intervalos PR e QT) após administração intravenosa (100 mg/kg) mas isso não aconteceu após administração oral repetida (1379 mg/m²/dia).

Um estudo de carcinogenicidade, com duração de dois anos, realizado no ratinho, não evidenciou qualquer indício de carcinogenicidade pela capecitabina.

No decurso dos estudos padronizados de fertilidade observou-se diminuição da fertilidade no ratinho fêmea tratado com capecitabina. No entanto, este efeito foi reversível após um período sem administração de fármaco. Além disso, durante um estudo com duração de 13 semanas, ocorreram alterações atróficas e degenerativas nos órgãos reprodutores, no ratinho macho. No entanto, estes efeitos foram reversíveis após um período sem administração de fármaco (ver secção 4.6).

Nos estudos de embriotoxicidade e teratogenicidade no ratinho observou-se um aumento da incidência da reabsorção fetal e da teratogenicidade, relacionado com a dose. No macaco, observou-se embrioletalidade e aborto com doses elevadas, embora sem evidência de teratogenicidade.

A capecitabina não revelou ser mutagénica *in vitro* em bactérias (teste de Ames) ou em células de mamíferos (teste de mutação genética em células V79/HPRT do hamster Chinês). No entanto, à semelhança do que acontece com outros análogos dos nucleósidos (i.e., 5-FU), a capecitabina foi clastogénica nos linfócitos humanos (*in vitro*) e observou-se uma tendência positiva nos testes no micronúcleo de células da medula óssea do ratinho (*in vivo*).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmellose sódica

Hipromelose (E-5)

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

- *Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose (6cps)

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

- *Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película:*

Hipromelose (6cps)

Talco

Dióxido de titânio (E171)

- *Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose (6cps)

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blisters de alumínio/alumínio

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Blisters de PVC/PVdC/alumínio

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/alumínio ou PVC/PVdC/alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 30, 60 ou 120 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Devem ser seguidos procedimentos de manuseamento seguro de medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película:

- *Blisters de alumínio/alumínio*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/001

60 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/002

120 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/003

- *Blisters de PVC/PVdC/alumínio*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/004

60 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/005

120 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película:

- *Blisters de alumínio/alumínio*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/007

60 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/008

120 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/009

- *Blisters de PVC/PVdC/alumínio*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/010

60 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/011

120 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película:

- *Blisters de alumínio/alumínio*

30 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/013

60 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/014

120 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/015

- *Blisters de PVC/PVdC/alumínio*
30 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/016
60 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/017
120 comprimidos revestidos por película: EU/1/12/763/018

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2012.
Data da última renovação: 9 de dezembro de 2016.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovénia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película
capecitabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de capecitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém adicionalmente lactose.
Para mais informação consulte o Folheto Informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Para os *blisters* de PVC/PVdC/alumínio

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blisters de alumínio/alumínio

EU/1/12/763/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/002 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/003 120 comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/PVdC/alumínio

EU/1/12/763/004 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/005 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/006 120 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ecansya 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película

Blister multilingue:

Ecansya 150 mg comprimidos

capecitabina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película
capecitabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de capecitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém adicionalmente lactose.
Para mais informação consulte o Folheto Informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Para os blisters de PVC/PVdC/alumínio
Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blisters de alumínio/alumínio

EU/1/12/763/007 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/008 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/009 120 comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/PVdC/alumínio

EU/1/12/763/010 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/011 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/012 120 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ecansya 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película

Blister multilingue:

Ecansya 300 mg comprimidos

capecitabina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película
capecitabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de capecitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém adicionalmente lactose.
Para mais informação consulte o Folheto Informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o Folheto Informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Para os blisters de PVC/PVdC/alumínio

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Blisters de alumínio/alumínio

EU/1/12/763/013 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/014 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/015 120 comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/PVdC/alumínio

EU/1/12/763/016 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/017 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/12/763/018 120 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ecansya 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película

Blister multilingue:

Ecansya 500 mg comprimidos

capecitabina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película
Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película
Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película
capecitabina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ecansya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ecansya
3. Como tomar Ecansya
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ecansya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ecansya e para que é utilizado

O Ecansya pertence ao grupo de fármacos designados de “medicamentos citostáticos”, que impedem o crescimento de células cancerígenas. Ecansya contém capecitabina, que não é um medicamento citostático em si. Só depois de ser absorvida pelo organismo é que se transforma num medicamento anticancerígeno ativo (mais no tecido tumoral do que no tecido normal).

O Ecansya é utilizado para o tratamento dos cancros do cólon, do reto, do estômago ou da mama. Ecansya pode também ser utilizado para prevenir o reaparecimento do cancro do cólon, após a remoção completa do tumor por cirurgia.

Ecansya pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outros medicamentos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ecansya

Não tome Ecansya

- se tem alergia à capecitabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Deve informar o seu médico se souber que tem uma alergia ou uma reação exagerada a este medicamento,
- se tiver tido anteriormente reações graves com um tratamento com fluoropirimidinas (um grupo de medicamentos anticancerígenos tais como o fluorouracilo),
- se estiver grávida ou a amamentar,
- se tiver níveis gravemente baixos de glóbulos brancos ou de plaquetas no sangue (leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia)
- se tiver problemas graves de fígado ou de rins,
- se souber que não tem qualquer atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) (deficiência completa da DPD),
- se estiver a ser tratado, ou se tiver sido tratado nas últimas 4 semanas, com brivudina como parte do tratamento de herpes zóster (varicela ou zona).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ecansya.

- se souber que tem uma deficiência parcial na atividade da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)
- se tem um familiar com uma deficiência parcial ou completa da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD)
- se tem doenças do fígado ou dos rins
- se tem ou teve problemas de coração (por exemplo, batimento cardíaco irregular ou dores no peito, maxilar e costas, originadas por esforço físico e devido a problemas com o fluxo de sanguíneo no coração)
- se tem doenças cerebrais (por exemplo, cancro que se disseminou para o cérebro ou nervos danificados (neuropatia)
- se tem alterações dos níveis de cálcio (verificadas em análises sanguíneas)
- se tem diabetes
- se não conseguir manter os alimentos ou a água no seu organismo devido a náuseas e vômitos graves
- se tem diarreia
- se estiver ou se ficar desidratado
- se tem alterações dos iões no seu sangue (alterações de eletrólitos, verificadas em análises)
- se tem história de problemas nos olhos poderá necessitar de monitorização extra dos olhos
- se tem uma reação grave na pele.

Deficiência da DPD

A deficiência da DPD é uma doença genética, que normalmente não está associada a problemas de saúde, exceto se tomar certos medicamentos. Se tiver uma deficiência da DPD e tomar Ecansya, tem um risco aumentado de efeitos secundários graves (listados na secção 4. Efeitos secundários possíveis). Recomenda-se que seja submetido a um teste para deteção da deficiência da DPD antes do início do tratamento. Se não tiver nenhuma atividade da enzima não deve tomar Ecansya. Se tiver uma atividade reduzida da enzima (deficiência parcial), o seu médico poderá receitar uma dose mais baixa. Se tiver resultados negativos do teste da deficiência da DPD, podem ainda ocorrer efeitos secundários graves com risco de vida.

Crianças e adolescentes

Ecansya não é indicado em crianças e adolescentes. Não dê Ecansya a crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Ecansya

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto é de extrema importância, uma vez que tomar mais do que um medicamento ao mesmo tempo pode intensificar ou reduzir o efeito dos medicamentos.

Não pode tomar brivudina (um medicamento anti-viral para o tratamento de zona ou varicela) durante o tratamento com capecitabina (incluindo durante quaisquer períodos de descanso em que não toma os comprimidos de capecitabina).

Se tiver tomado brivudina deve aguardar, pelo menos, 4 semanas após ter terminado a brivudina antes de tomar capecitabina. Ver também a secção “Não tome Ecansya”.

Adicionalmente, deve ser particularmente cuidadoso se estiver a tomar qualquer um dos seguintes:

- medicamentos para tratar a gota (alopurinol),
- medicamentos para liquefazer o sangue (cumarina, varfarina),
- medicamentos para tratar as convulsões ou os tremores (fenitoína),
- interferão alfa,
- radioterapia e certos medicamentos utilizados para tratar o cancro (ácido folínico, oxaliplatina, bevacizumab, cisplatina, irinotecano),
- medicamentos usados para tratar a carência de ácido fólico.

Ecansya com alimentose bebidas

Deve tomar Ecansya nos 30 minutos que se seguem à refeição.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar Ecansya se estiver grávida ou se pensar que está grávida.

Não deve amamentar se estiver a tomar Ecansya e nas duas semanas a seguir à última dose.

Se é uma mulher com possibilidade de engravidar, deve utilizar contraceção efetiva durante o tratamento com Ecansya e nos 6 meses a seguir à última dose.

Se é um doente masculino e a sua parceira for uma mulher com possibilidade de engravidar, deve utilizar contraceção efetiva durante o tratamento com Ecansya e nos 3 meses a seguir à última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ecansya pode fazê-lo sentir tonturas, enjoado ou cansado. Por conseguinte, é possível que Ecansya possa afetar a sua capacidade de conduzir o carro ou utilizar máquinas.

Ecansya contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Ecansya

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A capecitabina só deverá ser prescrita por um médico com experiência na utilização de fármacos antineoplásicos.

O seu médico prescrever-lhe-á a dose e o regime terapêutico adequados ao *seu caso*. A dose de Ecansya é baseada sua na área da superfície corporal, que é calculada tendo em conta o seu peso e altura. Nos adultos, a dose habitual é de 1250 mg/m² de superfície corporal, administrada duas vezes por dia (de manhã e à noite). Descrevem-se de seguida dois exemplos: A área de superfície corporal de um doente com 64 kg de peso e 1,64 m de altura, é de 1,7 m², pelo que este deverá tomar 4 comprimidos de 500 mg mais 1 comprimido de 150 mg, duas vezes por dia. A área de superfície corporal de um doente com 80 kg de peso e 1,80 m de altura é de 2,00 m², pelo que este deverá tomar 5 comprimidos de 500 mg, duas vezes por dia.

O seu médico dir-lhe-á que dose precisa de tomar, quando a tomar e por quanto tempo precisa de a tomar.

O seu médico pode querer que tome uma associação de comprimidos de *150 mg, 300 mg e de 500 mg* numa mesma toma.

- Tome os comprimidos de **manhã e à noite**, como prescrito pelo seu médico.
- Tome os comprimidos **nos 30 minutos após o final da refeição** (pequeno-almoço e jantar) e **engula-os inteiros com água. Não esmague nem corte os comprimidos. Se não puder engolir os comprimidos de Ecansya fale com um profissional de saúde.**
- É importante que tome todos os seus medicamentos exatamente como o seu médico lhe prescreveu.

Os comprimidos de Ecansya são normalmente tomados durante 14 dias, seguidos de um período de descanso de 7 dias (no qual os comprimidos não são tomados). Este período de 21 dias constitui um ciclo de tratamento.

Em associação com outros medicamentos, a dose habitual para adultos pode ser inferior a 1250 mg/m² de superfície corporal, e poderá ter que tomar os comprimidos durante um período de tempo diferente (p. ex. todos os dias, sem período de descanso).

Se tomar mais Ecansya do que deveria, contacte o seu médico o mais rapidamente possível, antes de tomar a dose seguinte.

Pode ter os seguintes efeitos indesejáveis se tomar muito mais capecitabina do que deveria: sensação de enjoo ou vômitos, diarreia, inflamação ou ulceração do intestino ou boca, dor ou sangramento do intestino ou do estômago, ou depressão da medula óssea (diminuição de certos tipos de células sanguíneas). Fale imediatamente com o seu médico se sentir algum destes sintomas.

Caso se tenha esquecido de tomar Ecansya

Não tome a dose esquecida. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Em vez disso, continue o horário habitual das suas doses, confirmando-o com o seu médico.

Se parar de tomar Ecansya

Não existem efeitos indesejáveis causados pela interrupção do tratamento com capecitabina. No caso de estar a tomar anticoagulantes cumarínicos (contendo, por exemplo, fenprocoumon), a paragem do tratamento com capecitabina pode exigir que o seu médico ajuste a dose do anticoagulante.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

PARE imediatamente de tomar Ecansya e contacte o seu médico se aparecer algum destes sintomas:

- **Diarreia:** se tiver um aumento de 4 ou mais dejeções, em comparação com o seu número normal de dejeções por dia, ou se tiver algum episódio de diarreia durante a noite.
- **Vômitos:** se vomitar mais do que uma vez num período de 24 horas.
- **Náuseas:** se perder o apetite e a quantidade de comida que comer por dia for muito inferior ao habitual.
- **Inflamação da boca:** se tiver dor, vermelhidão, inchaço ou feridas na boca e/ou garganta.
- **Inflamação da pele das mãos e dos pés:** se tiver dor, inchaço, vermelhidão ou formiguelo nas mãos e/ou pés.
- **Febre:** se tiver temperatura igual ou superior a 38°C
- **Infeção:** se tiver sinais de infeção causada por bactérias ou vírus ou outros organismos.
- **Dor no tórax:** se tiver dor localizada no centro do tórax, especialmente se esta ocorrer durante o exercício físico.
- **Síndrome Steven-Johnson:** se tiver erupção na pele dolorosa vermelha ou arroxeadada que se espalha e bolhas e/ou outras lesões começam a aparecer na membrana mucosa (por exemplo, boca e lábios), em particular se anteriormente teve sensibilidade à luz, infeções do sistema respiratório (por exemplo bronquite) e/ou febre.
- **Deficiência da DPD:** se tiver uma deficiência conhecida da DPD tem um risco aumentado para o início prematuro e agudo de reações tóxicas e reações adversas graves, que colocam a vida em risco ou serem fatais, causadas pelo Ecansya (p. ex. estomatite, inflamação das mucosas, diarreia, neutropenia e neurotoxicidade).
- **Angioedema:** Recorra de imediato a um médico pois poderá necessitar de tratamento urgente se apresentar qualquer um dos sintomas seguintes: inchaço, principalmente da face, lábios, língua ou garganta, que dificulte o engolir ou respirar, comichão e erupções cutâneas. Isto pode ser um sinal de angioedema.

Se identificados numa fase inicial, estes efeitos indesejáveis geralmente melhoram nos 2 a 3 dias após a interrupção do tratamento. No entanto, se estes efeitos indesejáveis persistirem contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode dizer-lhe para recomeçar o tratamento com uma dose mais baixa.

Se ocorrerem estomatite (feridas na sua boca e/ou garganta), inflamação das mucosas, diarreia, neutropenia (maior risco de infeções) ou neurotoxicidade durante o primeiro ciclo do tratamento, poderá estar presente uma deficiência da DPD, (ver a secção 2: “Advertências e precauções”).

A inflamação da pele das mãos e dos pés pode levar a perda das impressões digitais, o que pode comprometer a sua identificação por leitura de impressão digital.

Em adição ao descrito acima, quando Ecansya é utilizada sozinha, os efeitos indesejáveis muito frequentes, que poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas, são:

- dor abdominal
- erupção ou secura ou comichão na pele
- cansaço
- perda de apetite (anorexia)

Estes efeitos indesejáveis podem tornar-se graves. Assim, é importante que **fales sempre imediatamente com o seu médico** quando começar a sentir um efeito secundário. O seu médico pode pedir-lhe para diminuir a dose e/ou interromper temporariamente o tratamento com o Ecansya, uma vez que isso diminuirá a probabilidade de esse efeito persistir ou se tornar grave.

Outros efeitos indesejáveis são:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) incluem:

- diminuição do número de glóbulos brancos ou dos glóbulos vermelhos (observado em análises)
- desidratação, perda de peso
- dificuldade em dormir (insónia) depressão
- dor de cabeça, sonolência, tonturas, sensação anormal na pele (sensação de dormência ou formigueiro), alterações do paladar
- irritação nos olhos, aumento das lágrimas, vermelhidão nos olhos (conjuntivite)
- inflamação das veias (tromboflebite)
- dificuldades em respirar, sangramento nasal, tosse, nariz a pingar
- feridas herpéticas ou outras infeções herpéticas
- infeções nos pulmões ou no sistema respiratório (p. ex., pneumonia ou bronquite)
- sangramento do intestino, prisão de ventre, dor no abdómen superior, indigestão, excesso de gases, boca seca
- erupção na pele, queda de cabelo (alopécia), vermelhidão na pele, pele seca, comichão (prurido), alteração da cor da pele, queda de pele, inflamação da pele, alteração das unhas
- dor nas articulações ou nos membros (extremidades), no tórax ou nas costas
- febre, inchaço dos membros, sensação de doença
- problemas com o funcionamento do rim (observado em análises sanguíneas) e aumento da bilirrubina no sangue (segregada pelo fígado)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) incluem:

- infeção no sangue, infeção do trato urinário, infeção da pele, infeções do nariz e garganta, infeções fúngicas (incluindo na boca), gripe, gastroenterite, abscesso dentário
- nódulos debaixo da pele (lipoma)
- diminuição das células do sangue, incluindo plaquetas, diluição do sangue (observada em análises)
- alergia
- diabetes, diminuição do potássio no sangue, má nutrição, aumento dos triglicéridos do sangue
- estado de confusão, ataques de pânico, humor depressivo, diminuição da libido
- dificuldade em falar, alteração da memória, perda da coordenação dos movimentos, perturbação do equilíbrio, desmaio, lesão dos nervos (neuropatia) e problemas de sensibilidade
- visão turva ou dupla
- vertigem, dor de ouvidos
- batimentos cardíacos irregulares e palpitações (arritmias), dor no tórax e ataque cardíaco (enfarte)
- coágulos de sangue nas veias profundas, pressão sanguínea alta ou baixa, afrontamentos,

- membros frios (extremidades), manchas púrpuras na pele
- coágulos sanguíneos nas veias dos pulmões (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tosse com sangue, asma, falta de ar por esforço
- obstrução do intestino, acumulação de líquido no abdômen, inflamação do intestino delgado ou grosso, do estômago ou do esôfago, dor no abdômen inferior, desconforto abdominal, azia (refluxo da comida do estômago), sangue nas fezes
- icterícia (coloração amarela da pele e olhos)
- úlceras e bolhas na pele, reação da pele à luz solar, vermelhidão das palmas das mãos, inchaço ou dor da face
- inchaço ou rigidez das articulações, dor nos ossos, fraqueza ou rigidez dos músculos
- acumulação de líquido nos rins, aumento da frequência de micções durante a noite, incontinência, sangue na urina, aumento da creatinina do sangue (sinal de problemas no rim)
- sangramento anormal da vagina
- inchaço (edema), arrepios e tremores

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) incluem:

- angioedema (inchaço principalmente da face, lábios, língua ou garganta, comichão e erupções cutâneas)

Alguns destes efeitos indesejáveis são mais frequentes quando a capecitabina é utilizada com outros medicamentos para o tratamento do cancro. Outros efeitos indesejáveis observados neste contexto são:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) incluem:

- diminuição do sódio, do magnésio ou do cálcio no sangue, aumento do açúcar no sangue
- dor nos nervos
- campainhas ou zumbidos nos ouvidos (acufenos), perda de audição
- inflamação das veias
- soluços, alteração da voz
- dor ou sensação alterada/anormal na boca, dor no maxilar
- suores, suores noturnos
- espasmos musculares
- dificuldade em urinar, sangue ou proteínas na urina
- contusão ou reação no local da injeção (causada por medicamentos administrados simultaneamente através de injeção)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) incluem:

- estreitamento ou bloqueio do ducto das lágrimas (estenose do ducto lacrimal)
- falência hepática
- inflamação que origina alteração ou obstrução da secreção da biliar (hepatite colestática)
- alterações específicas no eletrocardiograma (prolongamento QT)
- certos tipos de arritmia (incluindo fibrilhação ventricular, *torsade de pointes* e bradicardia)
- inflamação do olho que causa dor no olho e eventuais problemas de visão
- inflamação da pele que causa placas vermelhas e escamosas devido a uma doença do sistema imunitário

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas) incluem:

- reação grave na pele, tal como erupção na pele, ulceração e formação de bolhas, que pode envolver úlceras na boca, nariz, genitais, mãos, pés e olhos (olhos vermelhos e inchados)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ecansya

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Para os blisters de alumínio/alumínio

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Para os blisters de PVC/PVdC/alumínio

Não conservar acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ecansya

- A substância ativa é a capecitabina. Cada comprimido revestido por película contém 150 mg, 300 mg ou 500 mg de capecitabina.
- Os outros componentes (excipientes) são:

Núcleo do comprimido:

Lactose, croscarmelose sódica, hipromelose (E-5), celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Revestimento

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película:

Hipromelose (6cps), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho (E172), talco.

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose (6cps), dióxido de titânio (E171), talco.

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose (6cps), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho (E172), talco.

Ver secção 2. "Ecansya contém lactose".

Qual o aspeto de Ecansya e conteúdo da embalagem

Ecansya 150 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película cor de pêssego claro, de forma oblonga, comprimidos biconvexos, com 11,4 mm de comprimento e 5,3 mm de largura, com a marcação "150" numa das faces e liso na outra face.

Ecansya 300 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, de forma oblonga, comprimidos biconvexos, com 14,6 mm de comprimento e 6,7 mm de largura, com a marcação "300" numa das faces e liso na outra face.

Ecansya 500 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película cor de pêssego claro, de forma oblonga, comprimidos biconvexos, com 15,9 mm de comprimento e 8,4 mm de largura, com a marcação "500" numa das faces e liso na outra face.

Ecansya é apresentado em *blisters* (alumínio-alumínio ou PVC/PVdC-alumínio) contendo 30, 60 ou 120 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Τηλ: + 357 24 651 882

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a capecitabina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura, demonstrando que o compromisso da função renal está associado a um aumento dos níveis de uracilo no sangue, que poderia dar origem a um falso diagnóstico de deficiência da DPD e à subsequente subdosagem da capecitabina, o PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm capecitabina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à capecitabina, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) capecitabina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento. O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.