

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeloda 150 mg comprimate filmate
Xeloda 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xeloda 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 150 mg.

Xeloda 500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 500 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Xeloda 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține lactoză anhidră 15,6 mg.

Xeloda 500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 500 mg conține lactoză anhidră 52 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Xeloda 150 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate de Xeloda 150 mg sunt de culoarea piersicii, pală, de formă alungită, biconvexă, marcate cu „150” pe o față și cu „Xeloda” pe cealaltă față.

Xeloda 500 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate de Xeloda 500 mg sunt de culoarea piersicii, pală, de formă alungită, biconvexă, marcate cu „500” pe o față și cu „Xeloda” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xeloda este indicat:

- pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon stadiul III (Stadiul Duke C) după intervenția chirurgicală (vezi pct. 5.1).

- pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat (vezi pct. 5.1)

- pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer gastric avansat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1)

- în asociere cu docetaxel (vezi pct. 5.1) pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar local avansat sau cu cancer mamar metastazat după eșecul chimioterapiei citotoxice. Terapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină.

- în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar local avansat sau metastazat după eșecul terapiei cu taxani și antraciclină sau pentru care terapia cu antraciclină nu mai este indicată.

4.2 Doze și mod de administrare

Xeloda trebuie prescris numai de către un medic specialist cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților în timpul primului ciclu de tratament.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Dozele standard și dozele reduse, calculate în funcție de suprafața corporală pentru determinarea dozelor inițiale de Xeloda de 1250 mg/m² și 1000 mg/m² sunt prezentate în tabelele 1 și respectiv 2.

Doze

Doze recomandate (vezi pct. 5.1):

Monoterapie

Cancer de colon, colorectal și cancer mamar

Doza inițială recomandată de capecitabină administrată în monoterapie, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon, pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat sau al cancerului mamar local avansat sau metastazat, este de 1250 mg/m² administrată de două ori pe zi (dimineața și seara; echivalent cu 2500 mg/m² doză zilnică totală) timp de 14 zile, urmată de o perioadă de 7 zile de pauză. Tratamentul adjuvant la pacienții cu cancer de colon stadiul III este recomandat pentru o perioadă de 6 luni.

Terapie asociată

Cancer de colon, colorectal și cancer gastric

În terapia asociată, doza inițială recomandată de capecitabină trebuie redusă la 800 - 1000 mg/m² administrată de două ori pe zi, timp de 14 zile, urmată de o perioadă de 7 zile de pauză sau până la 625 mg/m² de două ori pe zi, când este administrată continuu (vezi pct.5.1). În cazul tratamentului asociat cu irinotecan, doza inițială recomandată este de 800 mg/m², administrată de două ori pe zi, timp de 14 zile, urmată de o perioadă de 7 zile de pauză, în asociere cu irinotecan 200 mg/m² în ziua 1. Adăugarea de bevacizumab la schema terapeutică nu afectează doza inițială de capecitabină. La pacienții cărora li se administrează capecitabină în asociere cu cisplatină, premedicația pentru menținerea hidratarei adecvate și premedicația antiemetică, conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru cisplatină, trebuie inițiate înaintea administrării de cisplatină. La pacienții cărora li se administrează capecitabină în asociere cu oxaliplatină este recomandată premedicația cu antiemetice conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru oxaliplatină. Tratamentul adjuvant la pacienții cu neoplasm de colon stadiul III este recomandat pentru o perioadă de 6 luni.

Cancer mamar

În asociere cu docetaxel, doza inițială recomandată de capecitabină este de 1250 mg/m² de 2 ori pe zi timp de 14 zile urmată de o pauză de 7 zile, asociată cu docetaxel în doză de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, la intervale de 3 săptămâni. Medicația anterioară cu un glucocorticoid oral, cum este dexametazona, conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru docetaxel, trebuie începută înainte de administrarea docetaxel la pacienții tratați cu asocierea docetaxel plus capecitabină.

Calcularea dozei de Xeloda

Tabelul 1 Calcularea dozei standard și dozei reduse în funcție de suprafața corporală pentru o doză inițială de capecitabină de 1250 mg/m²

	Valoarea dozei 1250 mg/m ² (de două ori pe zi)				
	Doza totală 1250 mg/m ²	Numărul de comprimate de 150 mg și/sau 500 mg per administrare (pentru fiecare administrare de dimineața și seara)		Doza redusă (75%) 950 mg/m ²	Doza redusă (50%) 625 mg/m ²
Suprafața corporală (m ²)	Doza per administrare (mg)	150 mg	500 mg	Doza per administrare (mg)	Doza per administrare (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabelul 2 Calcularea dozei standard și dozei reduse în funcție de suprafața corporală pentru o doză inițială de capecitabină de 1000 mg/m²

	Valoarea dozei 1000 mg/m ² (de două ori pe zi)				
	Doza totală 1000 mg/m ²	Numărul de comprimate de 150 mg și/sau 500 mg per administrare (pentru fiecare administrare de dimineața și seara)		Doza redusă (75%) 750 mg/m ²	Doza redusă (50%) 500 mg/m ²
Suprafața corporală (m ²)	Doza per administrare (mg)	150 mg	500 mg	Doza per administrare (mg)	Doza per administrare (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului

Date generale

Toxicitatea datorată administrării capecitabinei poate fi controlată prin tratament simptomatic și/sau modificări ale dozei (întreruperea tratamentului sau reducerea dozei). Odată doza redusă, nu trebuie crescută mai târziu. Pentru acele manifestări ale toxicității considerate de medicul curant ca fiind puțin probabil să devină grave sau să pună viața în pericol, de exemplu: alopecie, alterări ale gustului, modificări ale unghiilor, tratamentul poate fi continuat cu aceeași doză, fără reducere sau întrerupere. Pacienții tratați cu capecitabină trebuie informați asupra necesității întreruperii imediate a tratamentului dacă apare toxicitate moderată sau severă. Dozele de capecitabină omise din motive de toxicitate nu se înlocuiesc. Mai jos sunt prezentate modificările de doze, recomandate în caz de toxicitate:

Tabelul 3 Schema de reducere a dozei în cazul terapiei cu capecitabină (Ciclu de 3 săptămâni sau tratament continuu)

Gradele de toxicitate *	Ajustările dozei în cadrul unui ciclu de tratament	Ajustarea dozei pentru următorul ciclu/doză (% din doza inițială)
• <i>Gradul 1</i>	Se menține valoarea dozei	Se menține valoarea dozei
• <i>Gradul 2</i>		
- Primă manifestare	Se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	100%
- A doua manifestare		75%
- A treia manifestare		50%
- A patra manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	nu este cazul
• <i>Gradul 3</i>		
- Prima manifestare	Se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	75%
- A doua manifestare		50%
- A treia manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	nu este cazul
• <i>Gradul 4</i>		
- Prima manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul <i>sau</i> Dacă medicul consideră că este în beneficiul pacientului să continue tratamentul, se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	50%
- A doua manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	nu este cazul

* În conformitate cu criteriile comune de toxicitate stabilite de Grupul pentru studiu clinic-Institutul Național de Cancer Canada (GSC-INCC) (versiunea 1) sau cu Criteriile de Terminologie Comună pentru evenimentele adverse (CTCEA) ale Programului de Evaluare a Terapiei pentru Cancer, Institutul Național de Cancer USA, versiunea 4.0. Pentru sindromul mână - picior și hiperbilirubinemie, vezi pct. 4.4.

Toxicitate hematologică

Pacienții cu număr inițial de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ nu trebuie tratați cu capecitabină. Dacă o evaluare de laborator neprogramată, în timpul unui ciclu de tratament, arată o scădere a numărului neutrofilelor sub $1,0 \times 10^9/l$ sau o scădere a numărului trombocitelor sub $75 \times 10^9/l$, tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt.

Ajustări ale dozelor din cauza toxicității pentru schema terapeutică cu cicluri de 3 săptămâni, când capecitabina este administrată în asociere cu alte medicamente

În cazul apariției toxicității, atunci când capecitabina este administrată în asociere cu alte medicamente, în schema terapeutică cu cicluri de 3 săptămâni, trebuie făcute ajustări ale dozelor pentru capecitabină, conform tabelului 3 de mai sus și conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentul(medicamentele) corespunzător(corespunzătoare).

La începutul unui ciclu de tratament, dacă este indicată o amânare a tratamentului, fie pentru capecitabină, fie pentru medicamentele asociate, administrarea întregii terapii trebuie amânată până când sunt îndeplinite condițiile de reîncepere a tratamentului pentru toate medicamentele.

În timpul unui ciclu de tratament, pentru acele manifestări ale toxicității considerate de medicul curant ca nefiind legate de tratamentul cu capecitabină (de exemplu, neurotoxicitate sau ototoxicitate), tratamentul cu capecitabină trebuie continuat iar doza celui alt medicament trebuie ajustată conform Informațiilor de Prescriere corespunzătoare.

Dacă tratamentul cu celălalt (celelalte) medicament(e) trebuie întrerupt definitiv, tratamentul cu capecitabină poate fi reluat când sunt îndeplinite condițiile de reîncepere a tratamentului cu acest medicament.

Această recomandare se aplică pentru toate indicațiile și pentru toate grupele speciale de pacienți.

Ajustări ale dozelor din cauza toxicității, când capecitabina este administrată sub formă de tratament continuu în asociere cu alte medicamente

În cazul apariției toxicității, atunci când capecitabina este administrată sub formă de tratament continuu în asociere cu alte medicamente, trebuie făcute ajustări ale dozelor, pentru capecitabină, conform tabelului 3 de mai sus și conform rezumatului caracteristicilor produsului corespunzător pentru medicamentul (medicamentele) corespunzător (corespunzătoare).

Ajustări ale dozei pentru grupele speciale de pacienți:

Insuficiență hepatică

Datele de siguranță și eficacitate disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică sunt insuficiente pentru a permite recomandări de ajustare a dozei. Nu există informații privind insuficiența hepatică datorată cirozei sau hepatitei.

Insuficiență renală

Capecitabina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min [Cockroft și Gault] la începutul tratamentului). Incidența evenimentelor adverse de gradul 3 sau 4 la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min la începutul tratamentului) este crescută în comparație cu populația generală. La pacienții cu insuficiență renală moderată la începerea tratamentului se recomandă o reducere la 75% pentru o doză inițială de 1250 mg/m². La pacienții care prezintă inițial insuficiență renală moderată, nu este necesară reducerea dozei pentru o doză inițială de 1000 mg/m². La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min la începutul tratamentului) nu se recomandă ajustarea dozei inițiale. Se recomandă urmărirea atentă și întreruperea promptă a tratamentului în cazul în care pacientul manifestă evenimente adverse de gradele 2, 3 sau 4 în timpul tratamentului și ajustări ulterioare ale dozei după cum este subliniat în tabelul 3 de mai sus. În cazul în care, în timpul tratamentului, clearance-ul calculat al creatininei scade până la o valoare sub 30 ml/min, tratamentul cu Xeloda trebuie întrerupt. Aceste recomandări de ajustări ale dozei pentru insuficiența renală se aplică atât în cazul monoterapiei, cât și în cazul utilizării în asociere (vezi și subpunctul „Vârșnici” de mai jos).

Vârșnici

În timpul monoterapiei cu capecitabină, nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Totuși, reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 legate de tratament au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta ≥ 60 ani decât la pacienții mai tineri.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani) care urmează tratament cu capecitabină în asociere cu alte medicamente, au prezentat mai multe reacții adverse de grad 3 și grad 4, inclusiv acele reacții adverse care duc la întreruperea tratamentului, comparativ cu pacienții mai tineri. Este recomandat controlul atent al pacienților cu vârsta ≥ 60 ani.

- *În asociere cu docetaxel:* la pacienții cu vârsta de 60 ani sau mai mare, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse legate de tratament cu gradele 3 sau 4 și a reacțiilor adverse grave legate de administrarea tratamentului (vezi pct. 5.1). Pentru pacienții cu vârsta de 60 ani sau peste se recomandă reducerea dozei inițiale de capecitabină până la 75% (950 mg/m² de două ori pe zi). Dacă la pacienții cu vârsta ≥ 60 ani tratați cu doză inițială redusă de capecitabină în asociere cu docetaxel nu se observă niciun semn de toxicitate, doza de capecitabină poate fi crescută cu precauție până la 1250 mg/m² de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Capecitabina nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile cancer de colon, colorectal, gastric și cancer mamar.

Mod de administrare

Comprimatele de Xeloda trebuie înghițite întregi cu apă, în decurs de 30 de minute după masă. Comprimatele de Xeloda nu trebuie să fie zdrobite sau tăiate.

4.3 Contraindicații

- Antecedente de reacții adverse severe și neașteptate la tratamentul cu fluoropirimidine,
- Hipersensibilitate la capecitabină, fluorouracil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Deficit total cunoscut de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (vezi pct. 4.4),
- În timpul sarcinii și alăptării,
- La pacienții cu leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie severe,
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă,
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min),
- Tratamentul recent sau concomitent asociat cu brivudină (vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru interacțiunea medicament-medicament),
- Dacă există contraindicații la oricare dintre medicamentele din terapia asociată, acel medicament nu trebuie utilizat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea limitativă pentru doză

Toxicitatea limitativă pentru doză include diaree, dureri abdominale, greață, stomatită, sindromul mână - picior (reacție cutanată mână-picior, eritrodisestezie palmo-plantară). Cele mai multe reacții adverse sunt reversibile și nu necesită întreruperea definitivă a tratamentului, deși este posibil ca unele doze să fie suspendate sau reduce.

Diaree. Pacienții cu diaree severă trebuie supravegheați cu atenție și trebuie să li se administreze fluide și electroliti de substituție dacă sunt deshidratați. Pot fi utilizate tratamentele antidiareice obișnuite (de exemplu, loperamidă). Diareea de gradul 2 (COT INCC) este definită ca o creștere a numărului de scaune până la 4-6 pe zi sau scaune nocturne, diareea de gradul 3 ca o creștere a numărului de scaune până la 7-9 pe zi sau incontinență și malabsorbție. Diareea de gradul 4 este caracterizată prin creșterea numărului de scaune la ≥ 10 pe zi, diaree hemoragică evidentă sau necesitatea de aport parenteral. Dacă este necesar, se va reduce doza (vezi pct. 4.2).

Deshidratare. Deshidratarea trebuie prevenită sau corectată în momentul instalării. Pacienții cu anorexie, astenie, greață, vărsături sau diaree se pot deshidrata rapid. Deshidratarea poate determina insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcția renală compromisă preexistentă sau atunci când capecitabina este administrată concomitent cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice. Insuficiența renală acută apărută ca o consecință a deshidratării poate fi potențial letală. Dacă se produce deshidratare de gradul 2 (sau mai mare), tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt imediat și deshidratarea corectată. Tratamentul nu trebuie reinițiat până când pacientul este rehidratat și cauzele acceleratoare au fost corectate sau controlate. Ajustările dozei aplicate ar putea fi cele responsabile de accelerarea apariției evenimentelor adverse și se vor aplica, dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

Sindrom mână-picior (cunoscut, de asemenea, ca reacție cutanată mână-picior sau eritrodisestezie palmo-plantară sau eritem al extremităților produs de chimioterapie). Gradul 1 al acestui sindrom este definit prin amorțeală, disestezie/parestezie, furnicături, tumefiere nedureroasă sau eritem al mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort care nu duce la întreruperea activităților normale ale pacientului. Sindromul mână-picior persistent sau sever (Grad 2 și mai mare) poate conduce la pierderea amprentelor, ceea ce poate avea un impact asupra identificării pacientului.

Gradul 2 este definit ca eritem și tumefacție dureroasă a mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort care afectează activitățile zilnice ale pacientului. Gradul 3 este definit ca descumare umedă, ulceratii, vezicule și dureri marcate ale mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort sever care duce la incapacitatea pacientului de a lucra sau a efectua activitățile zilnice. Dacă se manifestă gradul 2 sau 3, tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt până la dispariția simptomelor sau scăderea lor în intensitate, până la gradul 1. În caz de sindrom mână-picior de gradul 3, dozele următoare de capecitabină trebuie scăzute. În cazul administrării capecitabinei în asociere cu cisplatină, utilizarea vitaminei B6 (piridoxină) nu este recomandată pentru tratamentul simptomatic sau tratamentul profilactic secundar al sindromului mână-picior, deoarece rapoartele publicate au arătat că este posibilă reducerea eficacității cisplatinei. Există unele dovezi care arată că, dexpantenolul este eficient în profilaxia sindromului mână-picior la pacienții tratați cu Xeloda.

Cardiotoxicitate. Cardiotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul cu fluoropirimidine, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, aritmii, șoc cardiogen, moarte subită și modificări ale electrocardiografelei (incluzând cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT). Aceste reacții adverse pot fi întâlnite mai frecvent la pacienții cu antecedente de boală coronariană. La pacienții tratați cu capecitabină s-au raportat aritmii cardiace (fibrilație ventriculară, torsada vârfurilor și bradicardie), angină pectorală, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de boli cardiace, aritmii și angină pectorală semnificative (vezi pct. 4.8).

Hipo- sau hipercalcemia. În timpul tratamentului cu capecitabină s-a raportat hipo- sau hipercalcemie. Este necesară prudență în caz de hipo- sau hipercalcemie preexistentă (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic. Este necesară prudență la pacienții cu afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic, de exemplu metastaze cerebrale sau neuropatie (vezi pct. 4.8).

Diabet zaharat sau tulburări electrolitice. Este necesară prudență la pacienții cu diabet zaharat sau tulburări electrolitice, întrucât acestea pot fi agravate în timpul tratamentului cu capecitabină.

Anticoagulante cumarinice. Într-un studiu de interacțiune cu warfarină în doză unică, s-a constatat o creștere semnificativă a valorii medii a ASC (+57%) a S-warfarinei. Aceste rezultate sugerează o interacțiune, probabil datorată unei inhibiții a sistemului izoenzimă 2C9 - citocrom P450 de către capecitabină. Pacienților tratați în același timp cu capecitabină și cu un anticoagulant cumarinic oral, trebuie să li se verifice atent răspunsul anticoagulant (INR sau timpul de protrombină) și să li se ajusteze adecvat doza de anticoagulant (vezi pct. 4.5).

Brivudină. Brivudina nu se va administra concomitent cu capecitabina. Au fost raportate cazuri letale ca urmare a acestei interacțiuni medicamentoase. Este necesară o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începerea terapiei cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de capecitabină (vezi pct. 4.3 și 4.5). În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții cărora li se administrează capecitabină, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea capecitabinei. Este recomandată internarea imediată în spital. Se vor lua toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea.

Insuficiență hepatică. În absența datelor de siguranță și de eficacitate la pacienții cu insuficiență hepatică, utilizarea capecitabinei trebuie monitorizată cu atenție în cazul pacienților cu disfuncții ușoare sau moderate ale ficatului, indiferent de prezența sau absența metastazelor hepatice. Administrarea capecitabinei trebuie întreruptă în cazul în care apar creșteri legate de tratament ale bilirubinei de $> 3,0 \times \text{LSVN}$ sau ale aminotransferazelor hepatice (ALT, AST) de $> 2,5 \times \text{LSVN}$. Tratamentul cu capecitabină în monoterapie poate fi reluat când bilirubina scade la $\leq 3,0 \times \text{LSVN}$ sau aminotransferazele hepatice scad la $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$.

Insuficiență renală. Incidența reacțiilor adverse de gradul 3 sau 4 la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min) este crescută în comparație cu populația generală (vezi pct. 4.2 și pct. 4.3).

Deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD):

Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în cadrul catabolizării 5-fluorouracil (vezi pct. 5.2). Prin urmare, pacienții cu deficit de DPD sunt expuși unui risc crescut de toxicitate a fluoropirimidinei, incluzând, de exemplu, stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate.

De regulă, toxicitatea determinată de deficit de DPD are loc în primul ciclu de tratament sau după creșterea dozei.

Deficit total de DPD

Deficit total de DPD este rară (0,01-0,5% dintre pacienții caucazieni). Pacienții cu deficit total de DPD sunt expuși unui risc mare de toxicitate care poate pune în pericol viața sau care conduce la deces și nu trebuie tratați cu Xeloda (vezi pct. 4.3).

Deficit parțial de DPD

Deficitul parțial de DPD este estimat a afecta 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă și care poate pune în pericol viața. Pentru a limita această toxicitate trebuie să se ia în considerare o doză inițială redusă. Deficitul de DPD trebuie considerat ca parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru reducerea dozei. Reducerea inițială a dozei poate avea impact asupra eficacității tratamentului. În absența unei toxicități severe, se pot crește dozele ulterioare printr-o monitorizare atentă.

Testarea deficitului de DPD

Se recomandă testarea fenotipului și/sau a genotipului înainte de începerea tratamentului cu Xeloda în ciuda incertitudinilor privind metodologiile optime de testare înainte de administrarea tratamentului. Trebuie avute în vedere recomandările clinice aplicabile.

Afectarea funcției renale poate duce la creșterea concentrațiilor sanguine ale uracilului, cu riscul unui diagnostic eronat de deficit de DPD la pacienții cu insuficiență renală moderată. Capecitabina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD

Prin testarea efectuată înainte de administrarea tratamentului pentru mutațiile rare ale genei DPYD se pot identifica pacienții cu deficit de DPD.

Cele patru variante ale DPYD c.1905+1G>A [cunoscută și sub numele de DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot determina o absență completă sau o reducere a activității enzimatice a DPD. De asemenea, alte variante rare pot fi asociate cu un risc crescut de toxicitate severă sau care poate pune în pericol viața.

Se cunosc anumite mutații homozigote și heterozigote compuse ale locusului genei DPYD (de ex. combinații ale celor patru variante cu cel puțin o alelă de c.1905+1G>A sau c.1679T>G) care pot cauza o absență completă sau aproape completă a activității enzimatice a DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (inclusiv variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

Frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A din gena DPYD la pacienții caucazieni este în jur de 1%, 1,1% pentru varianta c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru varianta c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 la 0,1% pentru varianta c.1679T>G.

Datele privind frecvența celor patru variante ale DPYD la alte populații decât cea caucaziană sunt

limitate. În prezent, cele patru variante ale DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate practic absente la populațiile de origine africană (africano-americană) sau asiatică.

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea pre-terapie a concentrațiilor sanguine ale substratului endogen al DPD – uracil (U).

Concentrațiile sanguine crescute de uracil pre-tratament sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. În ciuda incertitudinilor privind valorile prag ale concentrațiilor sanguine ale uracilului care definesc deficitul total și parțial de DPD, o concentrație sanguină a uracilului ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată ca fiind indicator pentru deficitul parțial de DPD și asociată cu un risc crescut de toxicitate fluoropirimidinică. O concentrație sanguină a uracilului ≥ 150 ng/ml trebuie considerată ca fiind indicator pentru deficitul total de DPD și asociată cu un risc de toxicitate fluoropirimidinică care pune viața în pericol sau cu potențial letal. Concentrațiile sanguine ale uracilului trebuie interpretate cu precauție la pacienții cu afectare a funcției renale (vezi „Testarea deficitului de DPD” mai sus).

Complicații oftalmologice: Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor oftalmologice, cum sunt keratita și tulburările corneene, în special dacă aceștia prezintă antecedente de tulburări oculare. Tratamentul tulburărilor oculare trebuie inițiat utilizând metode clinice adecvate.

Reacții adverse cutanate severe: Xeloda poate determina apariția de reacții adverse cutanate severe, precum sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Administrarea de Xeloda trebuie întreruptă definitiv la pacienții la care apar reacții adverse cutanate severe în timpul tratamentului.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Comprimatele de Xeloda nu trebuie să fie zdrobite sau tăiate. În cazul expunerii fie a pacienților, fie a persoanelor care îi îngrijesc la comprimate de Xeloda zdrobite sau tăiate, pot apărea reacții adverse la medicament (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. _

Interacțiuni cu alte medicamente

Brivudină: a fost descrisă o interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu capecitabină, 5-Fluorouracil, tegafur), rezultată din inhibarea dihidropirimidin dehidrogenazei de către brivudină. Această interacțiune, care duce la creșterea toxicității fluoropirimidinei, este potențial letală. De aceea, brivudina nu trebuie administrată în asociere cu capecitabină (vezi pct. 4.3 și 4.4). Trebuie să existe o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începutul terapiei cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de capecitabină.

Substraturi pentru izoenzima 2C9 a citocromului P-450: Cu excepția warfarinei, nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile între capecitabină și alte substraturi ale CYP2C9. Trebuie acordată o atenție deosebită atunci când capecitabina este administrată concomitent cu substraturi ale izoenzimei 2C9 (de exemplu fenitoină). Vezi, de asemenea, interacțiunile cu anticoagulantelor cumarinice de mai jos și pct. 4.4.

Anticoagulante cumarinice: La pacienții care utilizează capecitabina concomitent cu anticoagulante derivați cumarinici, cum sunt warfarina și fenprocumona s-au raportat modificări ale parametrilor de coagulare și/sau sângerare. Aceste reacții apar în câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului cu capecitabină, și, în puține cazuri, în decurs de o lună după întreruperea tratamentului. Într-un studiu clinic de interacțiune farmacocinetică, după o doză unică de 20 mg warfarină, tratamentul cu capecitabină a crescut ASC a S-warfarinei cu 57%, cu o creștere de 91% a valorii INR. Deoarece metabolizarea R-warfarinei nu este afectată, aceste rezultate indică faptul că tratamentul cu capecitabină reduce activitatea izoenzimei 2C9, dar nu are niciun efect asupra izoenzimelor 1A2 și 3A4. Pacienții care sunt tratați concomitent cu anticoagulante cumarinice și capecitabină trebuie monitorizați regulat pentru observarea modificărilor parametrilor de coagulare (timp de protrombină sau INR) și trebuie să li se ajusteze adecvat doza de anticoagulant.

Fenitoină: În timpul tratamentului concomitent cu capecitabină și fenitoină au fost raportate în cazuri izolate concentrații plasmatice crescute de fenitoină care s-au manifestat prin simptome ale intoxicației cu fenitoină. Pacienții care utilizează fenitoină concomitent cu capecitabină trebuie monitorizați regulat pentru evidențierea concentrațiilor plasmatice crescute de fenitoină.

Acid folinic/acid folic: Un studiu asupra asocierii capecitabinei cu acid folinic arată că acidul folinic nu are un efect major asupra farmacocineticii capecitabinei și a metabolizilor săi. Cu toate acestea, acidul folinic are efect asupra farmacodinamiei capecitabinei, iar toxicitatea acesteia poate fi amplificată de acidul folinic: doza maximă tolerată (DMT) de capecitabină administrată în monoterapie în cadrul schemei de tratament intermitent este de 3000 mg/m² pe zi, în timp ce în cazul asocierii cu acid folinic (30 mg administrat oral de două ori pe zi), doza este de numai 2000 mg/m² pe zi. Toxicitatea crescută poate fi relevantă atunci când are loc trecerea de la o schemă de tratament cu 5-FU/LV la o schemă de tratament ce conține capecitabină. De asemenea, aceasta poate fi relevantă în cazul administrării suplimentare de acid folic pentru deficiența de folat, din cauza similarității dintre acidul folinic și acidul folic.

Antiacide: A fost studiat efectul antiacidelor care conțin hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu asupra farmacocineticii capecitabinei. S-a observat o mică creștere a concentrației plasmatice a capecitabinei și a unuia dintre metabolizi (5'-DFCR); nu a existat niciun efect asupra celor 3 metabolizi majori (5'-DFUR, 5-FU și FBAL).

Alopurinol: S-au observat interacțiuni ale 5-FU cu alopurinol, cu o posibilă descreștere a eficacității 5-FU. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de capecitabină și alopurinol.

Interferon alfa: În asociere cu interferon alfa-2a (3 milioane UI/m² pe zi), DMT de capecitabină a fost de 2000 mg/m² pe zi, în comparație cu 3000 mg/m² pe zi pentru capecitabină administrată în monoterapie.

Radioterapie: DMT de capecitabină în monoterapie, utilizând schema terapeutică intermitentă, este de 3000 mg/m² pe zi, în timp ce în asociere cu radioterapia pentru cancer rectal, DMT de capecitabină este de 2000 mg/m² pe zi, utilizând, fie schema continuă, fie administrarea zilnică, de luni până vineri, în cursul unui ciclu de 6 săptămâni de radioterapie.

Oxaliplatină: Nu apar diferențe semnificative clinic privind expunerea la capecitabină sau metabolizii săi, la săruri de platină libere sau săruri de platină totale, atunci când capecitabina este administrată în asociere cu oxaliplatină sau în asociere cu oxaliplatină și bevacizumab.

Bevacizumab: Nu există efecte semnificative clinic ale bevacizumab asupra parametrilor farmacocinetici ai capecitabinei sau ai metabolizilor săi în prezența oxaliplatinei.

Interacțiunea cu alimente

În toate studiile clinice, pacienții au fost instruiți să ia capecitabina într-un interval de 30 minute după masă. Pentru că datele de siguranță și eficacitate actuale se bazează pe administrarea cu alimente, se recomandă ca doza de capecitabină să se administreze cu alimente. Administrarea cu alimentele reduce viteza de absorbție a capecitabinei (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu capecitabină. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu capecitabină, trebuie să i se explice riscul potențial pentru făt. Trebuie utilizată o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de capecitabină.

Pe baza rezultatelor de toxicitate genetică, pacienții bărbați ale căror partenere sunt la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de capecitabină.

Sarcina

Nu există studii de utilizare a capecitabinei la femeile gravide; totuși, trebuie presupus că aceasta poate dăuna fătului dacă se administrează la femeia gravidă. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, capecitabina a determinat moartea embrionului și a avut efecte teratogene. Aceste efecte sunt cele așteptate pentru derivații de fluoropirimidină. Capecitabina este contraindicată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă capecitabina se excretează în laptele matern. Nu s-au efectuat studii pentru a evalua impactul capecitabinei asupra producerii de lapte sau a prezenței sale în laptele matern. La femeile de șoarece s-au regăsit în lapte cantități mari de capecitabină și de metaboliți ai acesteia. Deoarece potențialul de afectare al sugarilor alăptați nu este cunoscut, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu capecitabină și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Xeloda asupra fertilității. Studiile clinice pivot cu Xeloda au inclus numai femei aflate la vârsta fertilă și bărbați, care au acceptat să utilizeze o metodă acceptabilă de contracepție, pe toată durata studiului și o perioadă rezonabilă de timp după, pentru a evita o potențială sarcină. În studiile efectuate la animale au fost observate efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capecitabina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Capecitabina poate provoca amețeli, oboseală și greață.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță pentru capecitabină se bazează pe datele de la peste 3000 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme de chimioterapie din indicații multiple. Profilurile de siguranță pentru capecitabină în monoterapie sunt comparabile pentru cancerul mamar metastazat, cancerul colorectal metastazat și tratamentul adjuvant al cancerului de colon. Vezi pct. 5.1 pentru detalii privind studiile majore, inclusiv design-ul studiului și rezultatele importante privind eficacitatea.

Cele mai frecvent raportate și/sau relevante clinic reacții adverse la medicament (RA), legate de tratament, au fost tulburări gastro-intestinale (în special diaree, greață, vărsături, dureri abdominale, stomatită), sindromul mână-picior (eritrodisezie palmo-plantară), fatigabilitate, astenie, anorexie, cardiotoxicitate, accentuarea disfuncției renale la cei cu funcție renală compromisă preexistentă și tromboză/embolism.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

RA considerate de investigator a fi posibile, probabile, sau în mică măsură legate de administrarea de capecitabină sunt enumerate în tabelul 4, pentru capecitabină administrată în monoterapie și în tabelul 5 pentru capecitabină în asociere cu diferite scheme de chimioterapie, din indicații multiple. Pentru a clasifica RA în funcție de frecvență, se folosește următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Capecitabina în monoterapie:

Tabelul 4 enumeră RA asociate cu administrarea capecitabinei în monoterapie pe baza analizei globale a datelor de siguranță din trei studii clinice majore care au inclus peste 1900 pacienți (studiile M66001, SO14695 și SO14796). Fiecare RA a fost adăugată la grupa de frecvență corespunzătoare conform incidenței generale din analiza globală.

Tabelul 4 Rezumatul RA raportate la pacienții tratați cu capecitabină în monoterapie

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Infecții și infestări</i>	-	Infecții cu virusul herpetic, Rinofaringită, Infecții ale tractului respirator inferior	Sepsis, Infecții ale tractului urinar, Celulită, Amigdalită, Faringită, Candidoză orală, Gripă, Gastroenterită, Infecții fungice, Infecții, Abces dentar	
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate</i>	-	-	Lipom	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	-	Neutropenie, Anemie	Neutropenie febrilă, Pancitopenie, Granulocitopenie, Trombocitopenie, Leucopenie, Anemie hemolitică, Creșterea INR (International normalised Ratio) /Timp de protrombină prelungit	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	-	-	Hipersensibilitate	Angioedem (rare)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Anorexie	Deshidratare, Scădere în greutate	Diabet, Hipokalemie, Tulburări ale apetitului, Malnutriție, Hipertrigliceridemie,	
<i>Tulburări psihice</i>	-	Insomnie, Depresie	Confuzie, Atac de panică, Dispoziție depresivă, Scăderea libidoului	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	-	Cefalee, Letargie, Amețeli, Parestezie, Disgeuzie	Afazie, Tulburări de memorie, Ataxie, Sincopă, Tulburări de echilibru, Tulburări senzoriale, Neuropatie periferică	Leucoencefalopatie toxică (foarte rară)
<i>Tulburări oculare</i>	-	Creșterea secreției lacrimale, Conjunctivită, Iritație la nivelul ochilor	Reducerea acuității vizuale, Diplopie	Stenoza canalului lacrimal (rară), tulburări la nivelul corneei (rare), keratită (rară), keratită punctată (rară)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	-	-	Vertigo, Durere la nivelul urechilor	
<i>Tulburări cardiace</i>	-	-	Angină instabilă, Angină pectorală, Ischemie miocardică/infarct miocardic, Fibrilație atrială, Aritmie, Tahicardie, Tahicardie sinusală, Palpitații	Fibrilație ventriculară (rară), Prolungirea intervalului QT (rară), Torsada vârfurilor (rară), Bradicardie (rară), Vasospasm (rar)
<i>Tulburări vasculare</i>	-	Tromboflebită	Tromboză venoasă profundă, Hipertensiune arterială, Peteșii, Hipotensiune arterială, Bufeuri, Răcirea extremităților	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	-	Dispnee, Epistaxis, Tuse, Rinoree	Embolism pulmonar, Pneumotorax, Hemoptizie, Astm, Dispnee de efort	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree, Vărsături, Greață, Stomatită, Durere abdominală	Hemoragie gastro-intestinală, Constipație, Durere la nivelul abdomenului superior, Dispepsie, Flatulență, Uscăciunea gurii	Obstrucție intestinală, Ascită, Enterită, Gastrită, Disfagie, Durere la nivelul abdomenului inferior, Esofagită, Discomfort abdominal, Tulburare de reflux gastro-esofagian, Colită, Scaune hemoragice	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	-	Hiperbilirubinemie, Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Icter	Insuficiență hepatică (rară), hepatită colestatică (rară)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară**	Erupție cutanată, Alopecie, Eritem Xerodermie, Prurit Hiperpigmentare cutanată, Erupție cutanată maculară, Descuamarea pielii, Dermatită, Tulburări de pigmentare, Afecțiuni ale unghiilor	Vezicule, ulcer cutanat, Erupție cutanată tranzitorie, Urticarie, Reacții de fotosensibilitate, Eritem palmar, Inflamație la nivelul feței, Purpură, Reactivarea sindromului post-iradiere	Lupus eritematos cutanat (rar), Reacții adverse cutanate severe precum sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rare) (vezi pct. 4.4)

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	-	Durere la nivelul extremităților, Dureri de spate, Artralгии	Infecție la nivelul articulațiilor, Durere osoasă, Dureri faciale, Rigiditate musculo-scheletică, Slăbiciune musculară	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	-	-	Hidronefroză, Incontinență urinară, Hematurie, Nicturie, Creșterea creatininei sanguine	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	-	-	Hemoragie vaginală	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate, Astenie	Febră, Edem periferic, Stare generală de rău, Durere toracică non-cardiacă	Edem, Frisoane, Sindrom pseudo-gripal, Rigiditate, Creșterea temperaturii corpului	

** Luând în considerare experiența ulterioară punerii pe piață, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară persistent sau sever poate determina pierderea amprentelor (vezi pct. 4.4)

Capecitabina în terapie asociată:

Tabelul 5 enumeră RA asociate cu utilizarea capecitabinei în asociere cu diferite scheme de chimioterapie în indicații multiple, pe baza datelor de siguranță de la peste 3000 de pacienți. RA au fost adăugate la grupa de frecvență corespunzătoare (foarte frecvente sau frecvente), în funcție de cea mai mare incidență observată în oricare dintre studiile clinice majore, și au fost adăugate numai în cazul în care s-au observat a fi **în plus** față de cele raportate pentru capecitabină în monoterapie sau într-o **grupă superioară de frecvență** comparativ cu capecitabină în monoterapie (vezi tabelul 4). RA mai puțin frecvente raportate pentru terapia asociată cu capecitabină sunt similare cu RA raportate pentru capecitabină în monoterapie sau raportate pentru medicamentul de asociat în monoterapie (în literatură și/sau în Rezumatul caracteristicilor produsului respectiv).

Unele RA sunt reacții observate frecvent cu medicamentul de asociat (de exemplu neuropatie senzorială periferică cu docetaxel sau oxaliplatină, hipertensiune arterială observată cu bevacizumab); cu toate acestea, nu poate fi exclusă o exacerbare în cazul terapiei cu capecitabină.

Tabelul 5 Rezumatul RA raportate la pacienții tratați cu capecitabină în asociere, în plus față de cele observate cu capecitabină în monoterapie sau raportate într-o grupă superioară de frecvență comparativ cu capecitabină în monoterapie

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Infecții și infestări</i>	-	Herpes zoster, Infecții ale tractului urinar, Candidoză orală, Infecții ale tractului respirator superior, Rinite, Gripă, ⁺ Infecții, Herpes oral	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	⁺ Neutropenie, ⁺ Leucopenie, ⁺ Anemie, ⁺ Febră neutropenică, Trombocitopenie	Supresie medulară, ⁺ Neutropenie febrilă	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	-	Hipersensibilitate	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Scăderea apetitului alimentar	Hipokalemie, Hiponatremie, Hipomagnezie, Hipocalcemie, Hiperglicemie	
<i>Tulburări psihice</i>	-	Tulburări de somn, Anxietate	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Parestezie, Disestezie, Neuropatie periferică, Neuropatie periferică senzorială, Disgeuzie, Cefalee	Neurotoxicitate, Tremor, Nevralgie, Reacție de hipersensibilitate, Hipoestezie	
<i>Tulburări oculare</i>	Creșterea secreției lacrimale	Tulburări vizuale, Xeroftalmie, Durere la nivelul ochilor, Tulburări ale vederii, Vedere încețoșată	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	-	Tinitus, Hipoacuzie	
<i>Tulburări cardiace</i>	-	Fibrilație atrială, Ischemie miocardică/infarct	
<i>Tulburări vasculare</i>	Edemul membrelor inferioare, Hipertensiune arterială, ⁺ Embolism și tromboze	Eritem facial, Hipotensiune arterială, Crize hipertensive, Bufeuri, Flebită	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Durere în gât, Disestezie faringiană	Singultus, Durere faringo-laringiană, Disfonie	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Constipație, Dispepsie	Hemoragie gastro-intestinală superioară, Ulcerație la nivelul cavității bucale, Gastrită, Meteorism abdominal, Boală de reflux gastro-esofagian, Durere bucală, Disfagie, Hemoragie rectală, Durere la nivelul abdomenului inferior, Disestezie orală, Parestezie orală, Hipoestezie orală, Discomfort abdominal	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	-	Funcție hepatică anormală	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Alopecie, Afecțiuni ale unghiilor	Hiperhidroză, Erupție cutanată eritematoasă, Urticarie, Transpirații nocturne	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie, Artralgie, Durere la nivelul extremităților	Durere la nivelul articulațiilor, Spasme musculare, Trismus, Slăbiciune musculară	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	-	Hematurie, Proteinurie, Scăderea clearance-ului renal al creatininei, Disurie	Insuficiență renală acută apărută ca o consecință a deshidratării (rară)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Febră, Slăbiciune, ⁺ Letargie, Intoleranță la căldură	Inflamația mucoaselor, Durere la nivelul membrelor, Durere, Frisoane, Durere toracică, Boală pseudo-gripală, ⁺ Febră, Reacție asociată perfuziei, Reacție la locul de injectare, Durere la locul perfuziei, Durere la locul de injectare	
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	-	Contuzii	

⁺ Pentru fiecare termen, număratoarea frecvenței s-a bazat pe RA de toate gradele. Pentru termenii marcați cu un “+”, număratoarea frecvenței s-a bazat pe RA de grad 3-4. RA au fost adăugate în funcție de cea mai mare incidență observată în oricare dintre studiile clinice majore privind asocierea terapeutică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom mână-picior (vezi pct. 4.4):

Pentru doza de capecitabină de 1250 mg/m² de două ori pe zi în zilele 1 până la 14 la intervale de 3 săptămâni, s-a observat o frecvență de 53% până la 60% de SMP de toate gradele în studiile cu capecitabină în monoterapie (conținând studiile de terapie adjuvantă în cancerul de colon, tratamentul cancerului colorectal metastazat și tratamentul cancerului mamar) și o frecvență de 63% a fost observată în brațul capecitabină/docetaxel pentru tratamentul cancerului mamar metastazat. Pentru doza de capecitabină de 1000 mg/m² de două ori pe zi în zilele 1 până la 14 la intervale de 3 săptămâni, s-a observat o frecvență de 22% până la 30% de SMP de toate gradele în cazul terapiei asociate cu capecitabină.

O meta-analiză a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme chimioterapice utilizate în multiple indicații (cancer de colon, colorectal, gastric sau mamar) a arătat că SMP (de toate gradele) a apărut la 2066 (43%) pacienți după un timp median de 239 zile [IÎ 95% 201, 288] de la începerea tratamentului cu capecitabină. În toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, următoarele covariabile au fost semnificativ statistic asociate cu un risc crescut de dezvoltare a SMP: doză inițială crescută de capecitabină (gram), doză cumulativă scăzută de capecitabină (0,1*kg), intensitate crescută a dozei relative în primele șase săptămâni, durată crescută a tratamentului din studiu (săptămâni), vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani), sexul feminin și statusul bun al performanței ECOG la momentul inițial (0 comparativ cu ≥ 1).

Diaree (vezi pct. 4.4):

Capecitabina poate determina apariția diareei, care a fost observată la până la 50% dintre pacienți.

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, următoarele covariabile au fost semnificativ statistic asociate cu un risc crescut de dezvoltare a diareei: doză inițială crescută de capecitabină (gram), durată crescută a tratamentului din studiu (săptămâni), vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani) și sexul feminin. Următoarele covariabile au fost semnificativ statistic asociate cu un risc scăzut de dezvoltare a diareei: doză cumulativă scăzută de capecitabină (0,1*kg) și intensitate crescută a dozei relative în primele șase săptămâni.

Cardiotoxicitate (vezi pct. 4.4):

Suplimentar RA descrise în tabelele 4 și 5, următoarele RA, cu o incidență mai mică de 0,1%, au fost asociate cu utilizarea monoterapiei cu capecitabină, pe baza analizei globale a datelor de siguranță clinică din 7 studii clinice care au inclus 949 pacienți (2 studii clinice de fază III și 5 de fază II în cancerul colorectal metastazat și în cancerul mamar metastazat): cardiomiopatie, insuficiență cardiacă, moarte subită și extrasistole ventriculare.

Encefalopatie:

Suplimentar RA descrise în tabelele 4 și 5 și pe baza analizei globale de mai sus din datele de siguranță clinică din 7 studii clinice, encefalopatia a fost, de asemenea, asociată cu utilizarea monoterapiei cu capecitabină, cu o incidență mai mică de 0,1%.

Expunerea la comprimate zdrobite sau tăiate de capecitabină:

În cazul expunerii la comprimate zdrobite sau tăiate de capecitabină, au fost raportate următoarele reacții adverse: iritație oculară, inflamație oculară, erupție cutanată tranzitorie, cefalee, parestezie, diaree, greață, iritație gastrică și vărsături.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2):

O analiză a datelor de siguranță la pacienții cu vârstă ≥ 60 ani tratați cu capecitabină în monoterapie și o analiză a pacienților tratați cu terapie asociată de capecitabină plus docetaxel, a arătat o creștere în incidența reacțiilor adverse la tratament de grad 3 și 4 și a reacțiilor adverse grave la tratament, comparativ cu pacienții cu vârstă < 60 de ani. De asemenea, pacienții cu vârstă ≥ 60 ani tratați cu capecitabină plus docetaxel s-au retras mai timpuriu din tratament din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu pacienții cu vârstă < 60 ani.

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani) a fost semnificativ statistic asociată cu un risc crescut de dezvoltare a SMP și diaree și cu un risc scăzut de dezvoltare a neutropeniei.

Sex

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, sexul feminin a fost semnificativ statistic asociat cu un risc crescut de dezvoltare a SMP și diaree și cu un risc scăzut de dezvoltare a neutropeniei.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2):

O analiză a datelor de siguranță la pacienții tratați cu capecitabină în monoterapie (cancer colorectal) cu insuficiență renală inițială a arătat o creștere în incidența reacțiilor adverse la tratament de grad 3 și 4 comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (36% la pacienții fără insuficiență renală $n=268$, comparativ cu 41% în ușoară $n=257$, respectiv 54% în moderată $n=59$) (vezi pct. 5.2). Pacienții cu alterarea moderată a funcției renale prezintă o rată crescută a scăderii dozei (44%) comparativ cu 33% și 32% la pacienții fără sau cu insuficiență renală ușoară și o creștere a retragerilor timpurii din tratament (21% retrageri în timpul primelor două cicluri) comparativ cu 5% și 8% la pacienții fără sau cu insuficiență renală ușoară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Manifestările supradozajului acut includ greață, vărsături, diaree, mucozită, iritații și sângerări la nivelul tractului gastro-intestinal, deprimarea măduvei osoase. Tratamentul supradozajului include intervenții terapeutice și de susținere obișnuite, având scopul de a corecta manifestările clinice prezente și de a preveni posibilele complicații ale acestora.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, antimetaboliți, analogi ai bazelor purinice, codul ATC: L01BC06

Capecitabina este un carbamat de fluoropirimidină necitotoxic care, administrat oral, acționează ca un precursor al fracțiunii 5-fluorouracil (5-FU) citotoxice. Capecitabina este activată prin intermediul câtorva etape enzimatic (vezi pct. 5.2). Enzima implicată în ultima etapă de transformare în 5-FU, timidin fosforilaza (ThyPase) se găsește în țesuturile tumorale, dar și în țesuturile normale, obișnuit la o valoare scăzută. În cazul modelelor de cancer xenogrefă la om, capecitabina a demonstrat un efect

sinergic în asociere cu docetaxel, care poate fi în legătură cu creșterea valorii timidin-fosforilazei de către docetaxel.

Există dovezi că metabolismul 5-FU pe cale anabolică blochează reacția de metilare a acidului dezoxiuridilic în acidul timidilic, interferând consecutiv sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN). Incorporarea 5-FU duce, de asemenea, la inhibarea sintezei de ARN și proteine. Deoarece ADN și ARN sunt esențiale pentru diviziunea și creșterea celulară, 5-FU poate determina o deficiență de timidină, care provoacă creștere dezechilibrată și moartea celulelor. Efectele lipsei de ADN și ARN sunt mai evidente asupra acelor celule care proliferază mai rapid și care metabolizează 5-FU cu viteză mai mare.

Cancer colorectal și de colon

Monoterapia cu capecitabină în tratamentul adjuvant al cancerului de colon

Datele dintr-un studiu clinic controlat, de fază III, multicentric, randomizat, efectuat la pacienții cu cancer de colon stadiul III (Duke C) susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon (studiul XACT; M66001). În acest studiu, 1987 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză și administrate în cicluri de trei săptămâni, timp de 24 săptămâni) sau 5-FU și leucovorin (schema Mayo: leucovorin 20 mg/m² intravenos urmat de 5-FU 425 mg/m² în bolus intravenos în zilele 1 până la 5, la intervale de 28 zile, timp de 24 săptămâni). Capecitabina a fost cel puțin echivalentă cu 5-FU/LV i.v. în ceea ce privește perioada de supraviețuire fără semne de boală în populația din protocol (rata de risc 0,92; ÎI 95% 0,80-1,06). În toată populația randomizată, testele pentru diferențele dintre capecitabină și 5-FU/LV privind supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea generală au arătat rate de risc de 0,88 (ÎI 95% 0,77-1,01; p=0,068), respectiv de 0,86 (ÎI 95% 0,74-1,01, p=0,060). Valoarea mediană a perioadei de urmărire la momentul analizei a fost de 6,9 ani. Într-o analiză Cox multivariabilă, pre-planificată, a fost demonstrată superioritatea capecitabinei, comparativ cu 5-FU/LV administrat în bolus. Următorii factori au fost pre-specificați în planul de analiză statistică pentru includerea în model: vârsta, perioada de timp de la intervenția chirurgicală până la randomizare, sex, valorile inițiale CEA, prezența inițială a ganglionilor limfatici și țara. S-a demonstrat superioritatea capecitabinei față de 5-FU/LV în ceea ce privește supraviețuirea fără manifestări de boală, în toată populația randomizată (rata de risc 0,849; ÎI 95% 0,739 - 0,976; p=0,0212), precum și pentru supraviețuirea generală (rata de risc 0,828; ÎI 95% 0,705 - 0,971; p=0,0203).

Terapia adjuvantă asociată în cancerul de colon

Datele rezultate în urma unui studiu clinic controlat, de fază 3, multicentric, randomizat, efectuat la pacienți cu neoplasm de colon stadiul III (Duke C) susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu oxaliplatină (XELOX) în tratamentul adjuvant al pacienților cu neoplasm de colon (studiul NO16968). În cadrul acestui studiu clinic, 944 de pacienți au fost repartizați prin randomizare în cicluri cu durata de 3 săptămâni, timp de 24 de săptămâni în grupul de tratament cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de o săptămână de pauză) în asociere cu oxaliplatină (130 mg/ m² perfuzie intravenoasă cu durata de peste 2 ore, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni); 942 de pacienți au fost repartizați prin randomizare în grupul de tratament cu leucovorin și 5-FU în bolus. În urma analizei primare a DFS (supraviețuirea fără semne de boală) în populația tip ITT, s-a demonstrat că XELOX este semnificativ superior față de 5-FU/LV (RR=0,80; ÎI 95% = [0,69; 0,93]; p=0,0045). Rata DFS la 3 ani a fost de 71% pentru XELOX comparativ cu 67% pentru 5-FU/LV. Analiza criteriului final secundar de evaluare al RFS (supraviețuirea fără progresia bolii) susține aceste rezultate prin o RR de 0,78 (ÎI 95% = [0,67; 0,92]; p=0,0024) pentru XELOX comparativ cu 5-FU/LV. XELOX a demonstrat o tendință superioară a SG cu o RR de 0,87 (ÎI 95% = [0,72; 1,05]; p=0,1486) care se traduce prin scăderea cu 13% a riscului de deces. Rata SG la 5 ani a fost de 78% pentru XELOX comparativ cu 74% pentru 5-FU/LV. Datele privind eficacitatea au fost obținute în urma monitorizării pentru o dată un timp median de observație de 59 de luni pentru SG și de 57 de luni pentru DFS. Rata retragerilor din studiu datorită evenimentelor adverse a fost mai crescută în brațul de tratament cu XELOX în asociere (21%) comparativ cu brațul de tratament cu 5-FU/LV (9%) în monoterapie la populația tip ITT.

Monoterapia cu capecitabină în cancerul colorectal metastazat

Datele obținute în două studii multicentrice, randomizate, controlate, de fază III, cu protocol identic (SO14695; SO14796), susțin utilizarea capecitabinei ca tratament de primă linie al cancerului colorectal metastazat. În aceste studii, 603 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o săptămână de pauză, în cicluri de 3 săptămâni). 604 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu 5-FU și leucovorin (schema Mayo: 20 mg/m² leucovorin intravenos, urmate de 425 mg/m² 5-FU în bolus intravenos, în zilele 1 până la 5, la intervale de 28 zile). Obiectivul general al studiului, rata de răspuns în toată populația randomizată (evaluarea investigatorului) a fost de 25,7% (capecitabină) comparativ cu 16,7% (schema Mayo); p<0,0002. Valoarea mediană a timpului până la progresie a fost de 140 zile (capecitabină) comparativ cu 144 zile (schema Mayo). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 392 zile (capecitabină), față de 391 zile (schema Mayo). În prezent, nu există date comparative privind monoterapia cu capecitabină în cancerul colorectal față de asocierile terapeutice de primă linie.

Terapie asociată de primă linie în tratamentul cancerului colorectal metastazat

Datele din studiul clinic (NO16966) de fază III, multicentric, randomizat, controlat, susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu oxaliplatină sau în asociere cu oxaliplatină și bevacizumab pentru tratamentul de primă linie în cancerul colorectal metastazat. Studiul a avut două părți: o parte inițială cu 2 brațe, în care 634 pacienți au fost repartizați prin randomizare în două grupuri diferite de tratament, incluzând XELOX sau FOLFOX-4 și, consecutiv, o parte factorială 2x2 în care 1401 pacienți au fost repartizați prin randomizare în patru grupuri diferite de tratament, incluzând XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab și FOLFOX-4 plus bevacizumab. Vezi tabelul 6 pentru schemele terapeutice.

Tabelul 6 Schemele terapeutice în studiul NO 16966 (mCRC)

	Tratament	Doza inițială	Mod de administrare
FOLFOX-4 sau FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatină	85 mg/m ² administrat intravenos în 2 ore	Oxaliplatină în Ziua 1, la intervale de 2 săptămâni
	Leucovorin	200 mg/m ² administrat intravenos în 2 ore	Leucovorin în Ziua 1 și 2, la intervale de 2 săptămâni
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² administrat intravenos în bolus, urmate de 600 mg/m ² administrat intravenos în 22 ore	5-fluorouracil administrat intravenos în bolus/perfuzie, fiecare în Ziua 1 și 2, la intervale de 2 săptămâni
	Placebo sau Bevacizumab	5 mg/kg administrat intravenos în 30-90 minute	Ziua 1, înainte de FOLFOX-4, la intervale de 2 săptămâni
XELOX sau XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatină	130 mg/m ² administrat intravenos în 2 ore	Oxaliplatină în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni
	Capecitabină	1000 mg/m ² administrare orală de două ori pe zi	Capecitabină administrată oral de două ori pe zi timp de 2 săptămâni (urmată de 1 săptămână pauză de tratament)
	Placebo sau Bevacizumab	7,5 mg/kg administrat intravenos în 30-90 minute	Ziua 1, înainte de XELOX, la intervale de 3 săptămâni
5-Fluorouracil: injecție administrată intravenos în bolus, imediat după leucovorin			

În cadrul comparației generale a fost demonstrată non-inferioritatea brațului care conține XELOX, comparativ cu brațul care conține FOLFOX-4, exprimată în termenii supraviețuirii fără progresie, în cazul populației de pacienți eligibili și populației tip intenție de tratament (vezi tabelul 7). Rezultatele arată că asocierea XELOX este echivalentă cu asocierea FOLFOX-4 în ceea ce privește supraviețuirea generală (vezi tabelul 7). O comparație a asocierii XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab a fost o analiză exploratorie pre-specificată. Această comparație desfășurată în subgrupul de tratament, a arătat că asocierea XELOX plus bevacizumab a fost similară cu asocierea FOLFOX-4 plus bevacizumab, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (rata de risc 1,01; ÎI 97,5% 0,84 - 1,22). Valoarea mediană a perioadei de urmărire în momentul analizei primare în populația tip intenție de tratament a fost de 1,5 ani; datele provenite din analiza unui an suplimentar de urmărire sunt, de asemenea, incluse în tabelul 7. Cu toate acestea, analiza SFP în timpul tratamentului nu a confirmat rezultatele analizei privind SFP generală și SG: rata de risc pentru XELOX comparativ cu FOLFOX-4 a fost de 1,24 cu ÎI 97,5% 1,07 - 1,44. Deși analizele de sensibilitate arată că diferențele dintre schemele terapeutice și dintre momentele evaluării tumorii influențează analiza SFP în timpul tratamentului, o explicație completă pentru acest rezultat nu a fost găsită.

Tabelul 7 Rezultatele principale privind eficacitatea din analiza non-inferiorității studiului clinic NO16966

NC10700

ANALIZA PRIMARĂ			
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)	
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (ÎI 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametru: Supraviețuirea generală			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
1 AN SUPLIMENTAR DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (ÎI 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametru: Supraviețuirea generală			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP= populația de pacienți eligibili; **ITT= populație tip intenție de tratament

Într-un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat (CAIRO), a fost studiat efectul utilizării capecitabinei, la o doză inițială de 1000 mg/m² timp de 2 săptămâni, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan, pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer colorectal metastazat. Au fost randomizați 820 de pacienți pentru a li se administra, fie tratament secvențial (n=410), fie tratament asociat (n=410). Tratamentul secvențial constă în tratament de primă linie cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile), tratament de linia a doua cu irinotecan (350 mg/m² în ziua 1) și tratament de linia a treia cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile) în asociere cu oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1). Tratamentul asociat constă în tratament de primă linie cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile) în asociere cu irinotecan (250 mg/m² în ziua 1) (XELIRI) și tratament de linia a doua cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile) plus oxaliplatină (130 mg/m² în ziua). Toate ciclurile de tratament au fost administrate la intervale de 3 săptămâni. Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie pentru populația tip intenție de tratament, pentru tratamentul de primă linie cu capecitabină în monoterapie a fost de 5,8 luni (ÎI 95% 5,1 - 6,2 luni) și pentru XELIRI a fost de 7,8 luni (ÎI 95% 7,0 - 8,3 luni; p=0,0002). Totuși, aceasta a fost asociată cu o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale și a neutropeniei în timpul tratamentului de primă linie cu XELIRI (26% și 11% pentru XELIRI, respectiv pentru tratamentul de primă linie cu capecitabină).

XELIRI a fost comparat cu 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) în trei studii clinice randomizate, la pacienți cu cancer colorectal metastazat. Schemele de tratament XELIRI au inclus capecitabină 1000 mg/m² de două ori pe zi, în zilele 1 până la 14 dintr-un ciclu de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan 250 mg/m² în ziua 1. În cadrul celui mai mare studiu clinic (BICC-C), pacienții au fost randomizați pentru a li se administra tratament deschis FOLFIRI (n=144), 5-FU (mIFL) în bolus (n=145) sau XELIRI (n=141) și au fost randomizați suplimentar pentru a li se administra tratament dublu-orb cu celecoxib sau cu placebo. Valoarea mediană a SFP a fost de 7,6 luni pentru FOLFIRI, 5,9 luni pentru mIFL (p=0,004 atunci când a fost comparat cu FOLFIRI) și de 5,8 luni pentru XELIRI (p=0,015). Valoarea mediană a SG a fost de 23,1 luni pentru FOLFIRI, 17,6 luni pentru mIFL (p=0,09) și de 18,9 luni pentru XELIRI (p=0,27). Pacienții tratați cu XELIRI au prezentat o toxicitate excesivă la nivel gastro-intestinal, comparativ cu FOLFIRI (diaree 48% și 14% pentru XELIRI, respectiv pentru FOLFIRI).

În studiul clinic EORTC, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra tratament deschis cu FOLFIRI (n=41) sau XELIRI (n=44) și au fost randomizați suplimentar pentru a li se administra tratament dublu-orb cu celecoxib sau cu placebo. Valorile mediane ale perioadelor de SFP și de supraviețuire generală (SG) au fost mai mici în cazul XELIRI comparativ cu FOLFIRI (SFP 5,9 comparativ cu 9,6 luni și SG 14,8 comparativ cu 19,9 luni) și, în plus, au fost raportate incidențe excesiv de mari ale diareei la pacienții cărora li s-a administrat schema terapeutică cu XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

În studiul publicat de Skof et al., pacienții au fost randomizați pentru a li se administra FOLFIRI sau XELIRI. Rata generală de răspuns a fost de 49% în brațul cu XELIRI și de 48% în brațul cu FOLFIRI (p=0,76). La finalul tratamentului, 37% dintre pacienții din brațul cu XELIRI și 26% dintre cei din brațul cu FOLFIRI nu au prezentat nicio dovadă a prezenței bolii (p=0,56). Toxicitatea a fost similară în cazul celor două tipuri de tratament, cu excepția neutropeniei, care a fost raportată mai frecvent la pacienții tratați cu FOLFIRI.

Monatgnani et al. a utilizat rezultatele din cele trei studii clinice menționate mai sus pentru a furniza o analiză globală a studiilor randomizate care au avut ca scop compararea schemelor de tratament FOLFIRI și XELIRI în tratamentul CRCm. O reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii a fost asociată tratamentului FOLFIRI (RR, 0,76; ÎI 95%, 0,62-0,95; P <0,01), datorată parțial toleranței scăzute la schemele de tratament XELIRI utilizate.

Datele dintr-un studiu clinic randomizat (Souglakos et al., 2012) care a avut drept scop compararea FOLFIRI + bevacizumab cu XELIRI + bevacizumab, nu au arătat diferențe semnificative între tratamente în ceea ce privește SFP sau SG. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra FOLFIRI plus bevacizumab (Brațul-A, n=167) sau XELIRI plus bevacizumab (Brațul-B, n=166). Pentru Brațul B, schema terapeutică XELIRI a utilizat capecitabină 1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile + irinotecan 250 mg/m² în ziua 1. Valorile mediane ale supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) au fost de 10,0 și de 8,9 luni; p=0,64, ale supraviețuirii generale de 25,7 și 27,5 luni; p=0,55 și ale ratelor de răspuns de 45,5% și 39,8%; p=0,32 pentru FOLFIRI-Bev, respectiv pentru XELIRI-Bev. La pacienții tratați cu XELIRI + bevacizumab a fost raportată o incidență semnificativ mai mare de diaree, neutropenie febrilă și de reacții adverse cutanate de tip mână-picior, cu întârzieri ale administrării tratamentului, reduceri ale dozelor și întreruperi ale tratamentului semnificativ crescute comparativ cu pacienții tratați cu FOLFIRI + bevacizumab.

Datele provenite dintr-un studiu clinic de fază II randomizat, controlat, multicentric (AIO KRK 0604) susțin utilizarea capecitabinei cu o doză inițială de 800 mg/m² timp de 2 săptămâni, administrată la interval de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan și bevacizumab, pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer colorectal metastazat. 120 de pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru a li se administra o schemă de tratament XELIRI modificată, cu capecitabină (800 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), irinotecan (200 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durată de 30 până la 90 de minute, în ziua 1 la interval de 3 săptămâni); 127 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 2 ore, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durată de 30 până la 90 de minute, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni). După o perioadă medie de urmărire a populației din studiul clinic de 26,2 luni, răspunsurile la tratament au fost cele prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 8 Rezultatele principale privind eficacitatea din studiul clinic AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab</i> <i>(ITT: N=127)</i>	<i>XELIRI modificat +</i> <i>bevacizumab</i> <i>(ITT: N= 120)</i>	<i>Risc relativ</i> <i>IÎ 95%</i> <i>Valoare p</i>
<i>Supraviețuire fără progresie a bolii după 6 luni</i>			
<i>ITT</i> <i>IÎ 95%</i>	<i>76%</i> <i>69 - 84%</i>	<i>84%</i> <i>77 - 90%</i>	<i>-</i>
<i>Valoare mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii</i>			
<i>ITT</i> <i>IÎ 95%</i>	<i>10,4 luni</i> <i>9,0 – 12,0</i>	<i>12,1 luni</i> <i>10,8 – 13,2</i>	<i>0,93</i> <i>0,82 – 1,07</i> <i>p=0,30</i>
<i>Valoare mediană a supraviețuirii generale</i>			
<i>ITT</i> <i>IÎ 95%</i>	<i>24,4 luni</i> <i>19,3 – 30,7</i>	<i>25,5 luni</i> <i>21,0 – 31,0</i>	<i>0,90</i> <i>0,68 – 1,19</i> <i>p=0,45</i>

Terapie asociată în tratamentul de linia a doua în cancerul colorectal metastazat

Datele din studiul clinic (NO16967) de fază III, multicentric, randomizat, controlat, susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu oxaliplatină pentru tratamentul de linia a doua în cancerul colorectal metastazat. În acest studiu, 627 pacienți cu carcinom colorectal metastazat, cărora li s-a administrat anterior tratament cu irinotecan în asociere cu o schemă terapeutică cu fluoropirimidine ca terapie de primă linie, au fost repartizați prin randomizare pentru tratament cu XELOX sau FOLFOX-4. Pentru schema de administrare pentru XELOX sau FOLFOX-4 (fără asocierea cu placebo sau bevacizumab), vezi tabelul 6. S-a demonstrat că XELOX nu este inferior față de FOLFOX-4, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie în populația per-protocol și în populația tip intenție de tratament (vezi tabelul 9). Rezultatele arată că pentru supraviețuirea generală, asocierea XELOX este echivalentă cu asocierea FOLFOX-4 (vezi tabelul 9). Valoarea mediană a perioadei de urmărire în momentul analizei principale în populația tip intenție de tratament a fost de 2,1 ani; datele provenite din analiza a 6 luni suplimentare de urmărire sunt, de asemenea, incluse în tabelul 9.

Tabelul 9 Rezultatele principale privind eficacitatea din analiza non-inferiorității studiului clinic NO16967

ANALIZA PRIMARĂ			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N=314)	
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (Î 95%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
6 LUNI SUPLIMENTARE DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (Î 95%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP= populație per-protocol; **ITT= populație tip intenție de tratament

Cancer gastric avansat:

Datele dintr-un studiu clinic controlat, de fază III, randomizat, multicentric, efectuat la pacienții cu cancer gastric avansat susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer gastric avansat (ML 17032). În acest studiu, 160 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 7 zile de pauză) și cisplatină (80 mg/m² perfuzie cu durată de 2 ore, la fiecare 3 săptămâni). În total, 156 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu 5-FU (800 mg/m² pe zi, perfuzie continuă, în zilele 1 până la 5, la fiecare 3 săptămâni) și cisplatină (80 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 2 ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni). Capecitabina în asociere cu cisplatină nu a fost inferioară asocierii 5-FU cu cisplatină în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie în analiza per protocol (raport de risc 0,81; Î 95% 0,63-1,04). Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie a fost de 5,6 luni (capecitabină + cisplatină) versus 5,0 luni (5-FU + cisplatină). Raportul de risc pentru durata supraviețuirii (supraviețuirea generală) a fost similar cu raportul de risc pentru supraviețuirea fără progresie (raport de risc 0,85; Î 95% 0,64-1,13). Durata mediană a supraviețuirii a fost de 10,5 luni (capecitabină + cisplatină) versus 9,3 luni (5-FU + cisplatină).

Datele dintr-un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, ce compară capecitabina cu 5-FU și oxaliplatină cu cisplatină la pacienții cu cancer gastric avansat susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer gastric avansat (REAL-2). În acest studiu, 1002 pacienți au fost repartizați prin randomizare, după o schemă factorială 2x2, într-unul din următoarele 4 brațe:

- ECF: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), cisplatină (60 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și 5-FU (200 mg/m² administrată zilnic în perfuzie intravenoasă continuă, printr-o linie centrală).
- ECX: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), cisplatină (60 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și capecitabină (625 mg/m², de două ori pe zi, administrată continuu).
- EOF: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și 5-FU (200 mg/m² administrat zilnic în perfuzie intravenoasă continuă, printr-o linie centrală).

- EOX: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și capecitabină (625 mg/m², de două ori pe zi, administrată continuu).

Analizele de eficacitate primare ale populației per protocol, au demonstrat o non-inferioritate a supraviețuirii generale pentru schemele terapeutice cu capecitabină versus schemele terapeutice cu 5-FU (raport de risc 0,86; ÎI 95% 0,8 - 0,99) și pentru schemele terapeutice cu oxaliplatină versus schemele terapeutice cu cisplatină (raport de risc 0,92; ÎI 95% 0,80 - 1,1). Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 10,9 luni pentru schemele terapeutice cu capecitabină și 9,6 luni pentru schemele terapeutice cu 5-FU. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 10,0 luni pentru schemele terapeutice cu cisplatină și de 10,4 luni pentru schemele terapeutice cu oxaliplatină.

Capecitabina a fost, de asemenea, utilizată în asociere cu oxaliplatina pentru tratamentul pacienților cu cancer gastric avansat. Studiile efectuate cu capecitabină în monoterapie au arătat că aceasta prezintă activitate în cancerul gastric avansat.

Cancer de colon, colorectal și gastric avansat: meta-analiză

O meta-analiză efectuată pentru șase studii clinice (studiile SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) susțin înlocuirea 5-FU cu capecitabină în monoterapie și terapie asociată în cancerul gastro-intestinal. Analiza completă include 3097 pacienți cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și 3074 pacienți cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin 5-FU. Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală a fost de 703 zile (ÎI 95%: 671; 745) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și 683 zile (ÎI 95%: 646; 715) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin 5-FU. Rata de risc pentru supraviețuirea generală a fost de 0,94 (ÎI 95%: 0,89; 1,00, p=0,0489), ceea ce arată că schemele terapeutice care conțin capecitabină sunt non-inferioare schemelor terapeutice care conțin 5-FU.

Cancer mamar

Terapia asociată cu capecitabină și docetaxel în cancerul mamar local avansat sau metastazat

Date dintr-un studiu controlat de fază III multicentric, randomizat susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar localizat avansat sau metastazat după eșecul chimioterapiei citotoxice, incluzând o antraciclină. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză și docetaxel 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă de 1 oră la intervale de 3 săptămâni). 256 pacienți au fost randomizați pe tratament cu docetaxel în monoterapie (100 mg/m² sub forma de perfuzie intravenoasă de 1 oră la intervale de 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în brațul de terapie asociată capecitabină + docetaxel (p=0,0126). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 442 zile (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 352 zile (docetaxel în monoterapie). Obiectivul general al studiului, rata de răspuns în toată populația randomizată (evaluarea investigatorului) a fost de 41,6% (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 29,7% (docetaxel în monoterapie); p=0,0058. Timpul până la progresia bolii a fost mai mare în brațul de terapie asociată capecitabină + docetaxel (p < 0,0001). Valoarea mediană a timpului până la progresie a fost de 186 zile (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 128 zile (docetaxel în monoterapie).

Monoterapia cu capecitabină după eșecul chimioterapiei care conține taxani, antracicline și pentru cei la care terapia cu antracicline nu este indicată

Datele din două studii multicentrice de fază II susțin utilizarea monoterapiei cu capecitabină pentru tratamentul pacienților, după eșecul terapiei cu taxani și antracicline sau pentru cei la care terapia cu antracicline nu este indicată. În aceste studii, 236 pacienți au fost tratați cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză). Obiectivul general al studiului, rata de răspuns (evaluarea investigatorului) a fost de 20% (la primul studiu) și 25% (la al doilea studiu). Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 93, respectiv 98 zile. Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 384 și 373 zile.

Toate indicațiile terapeutice:

O meta-analiză a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme chimioterapice utilizate în multiple indicații (cancer de colon, colorectal, gastric sau mamar) a arătat că pacienții tratați cu capecitabină la care a apărut sindromul mână-picior (SMP) au avut o perioadă globală de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții la care nu a apărut SMP; perioadă mediană globală de supraviețuire de 1100 zile (ÎI 95% 1007; 1200), comparativ cu 691 zile (ÎI 95% 638; 754), cu o rată a riscului de 0,61 (ÎI 95% 0,56; 0,66).

Copii și adolescenți:

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xeloda la toate subgrupele de copii și adolescenți în adenocarcinom de colon și rect, adenocarcinom gastric și carcinom mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica capecitabinei a fost evaluată pentru un interval doze de 502-3514 mg/m² și zi. Parametrii capecitabinei, 5'-dezoxi-5-fluorocitidinei (5'-DFCR) și ai 5'-dezoxi-5-fluorouridinei (5'-DFUR), măsurati în zilele 1 și 14, au fost similari. ASC pentru 5-FU a fost cu 30-35% mai mare în ziua a 14-a. Reducerea dozei de capecitabină determină scăderea expunerii sistemice la 5-FU mai mult decât proporțional cu doza, datorită farmacocineticii neliniare a metabolitului activ.

Absorbție

După administrare orală, capecitabina este absorbită rapid și în proporție mare, după care urmează transformarea în proporție mare în metaboliti, 5'-DFCR și 5'-DFUR. Administrarea cu alimente scade viteza de absorbție a capecitabinei, dar cu consecințe minore asupra ASC a 5'-DFUR și a metabolitului următor, 5-FU. La doza de 1250 mg/m² în ziua a 14-a, administrată după ingerarea de alimente, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max} exprimate în μg/ml) ale capecitabinei, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU și FBAL au fost de 4,67; 3,05; 12,1; 0,95, respectiv de 5,46. Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (T_{max} exprimat în ore) a fost de 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 și 3,34. Valorile $ASC_{0-\infty}$ exprimate în μg·h/ml au fost de 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 și 36,3.

Distribuție

Studiile *in vitro* asupra plasmelor umane au dovedit că legarea de proteine, în special de albumină, pentru capecitabină, 5'-DFCR, 5'-DFUR și 5-FU, se face în proporție de 54%, 10%, 62% și 10%.

Metabolizare

Capecitabina este mai întâi metabolizată de către carboxilesteraza hepatică la 5'-DFCR, care este apoi transformat în 5'-DFUR de către citidin dezaminază, localizată mai ales în ficat și țesuturile tumorale. În continuare, se produce activarea catalitică a 5'-DFUR de către timidin fosforilază (ThyPase). Enzimele implicate în activarea catalitică sunt prezente în țesuturile tumorale dar și în țesuturile normale, deși în mod uzual în cantități mici. Biotransformările enzimatică secvențiale ale capecitabinei la 5-FU realizează concentrații mai mari ale acestuia în țesuturilor tumorale. În cazul tumorilor colorectale, formarea de 5-FU este localizată în mare parte în celulele stromale ale tumorii. După administrarea orală de capecitabină la pacienții cu cancer colorectal, raportul dintre concentrația 5-FU în tumorile colorectale, față de țesuturile adiacente, a fost de 3,2 (într-un interval de la 0,9 la 8,0). Raportul dintre concentrația 5-FU în tumoră și plasmă este de 21,4 (într-un interval de la 3,9 la 59,9; n=8) în timp ce raportul dintre concentrația în țesuturile sănătoase și plasmă este de 8,9 (într-un interval de la 3,0 - 25,8; n=8). Activitatea măsurată a timidin fosforilazei a fost de 4 ori mai mare în tumora colorectală primară, decât în țesutul normal adiacent. Studii imunohistochimice au arătat că timidin fosforilaza este localizată în mare parte în celulele stromale ale tumorii.

5-FU este catabolizat, în continuare, pe calea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD), cu formarea unui metabolit mult mai puțin toxic: dihidro-5-fluorouracil (H_2FU). Dihidropirimidinaza scindează inelul pirimidinic la acid 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). În final, β -ureido-propionaza scindează FUPA la α -fluoro- β -alanină (FBAL), care este eliminată pe cale urinară. Activitatea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) este etapa limitantă a vitezei biotransformării. Deficiența de DPD poate duce la creșterea toxicității capecitabinei (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$ exprimat în ore) al capecitabinei, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU și FBAL este 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 și 3,23. Capecitabina și metaboliților săi sunt excretați predominant în urină; 95,5% din doza de capecitabină administrată se regăsește în urină. Eliminarea prin materiile fecale este minimă (2,6%). Metabolitul cel mai important excretat în urină este FBAL, care reprezintă 57% din doza administrată. Aproximativ 3% din doza administrată se excretă în urină în formă netransformată.

Terapia asociată

Studiile de fază I care evaluează efectul capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxel sau paclitaxel și invers nu au arătat niciun efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxel sau paclitaxel (C_{max} și ASC) și niciun efect al docetaxel sau paclitaxel asupra farmacocineticii 5'-DFUR.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a fost realizată în urma tratării cu capecitabină a 505 pacienți cu cancer colorectal, cu o doză de 1250 mg/m² de două ori pe zi. S-a constatat că, farmacocinetica 5'-DFUR, 5-FU și FBAL nu este influențată semnificativ statistic de către sex, prezența sau absența metastazelor hepatice la inițierea tratamentului, indicele de performanță Karnofsky, bilirubina totală, albumina serică, ASAT și ALAT.

Pacienți cu insuficiență hepatică cauzată de metastaze hepatice: Un studiu farmacocinetic la pacienți cu cancer care prezintă insuficiență hepatică ușoară până la moderată datorată metastazelor hepatice, a arătat că biodisponibilitatea capecitabinei și expunerea la 5-FU pot crește în comparație cu pacienții fără insuficiență hepatică. Nu există date de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienți cu insuficiență renală: Un studiu farmacocinetic efectuat la pacienții cu cancer care prezintă insuficiență renală ușoară până la severă, a arătat că, farmacocinetica capecitabinei și 5-FU nu este influențată de clearance-ul creatininei. Clearance-ul creatininei influențează expunerea sistemică la 5'-DFUR (ASC crește cu 35% la o scădere a clearance-ului creatininei cu 50%) și la FBAL (ASC crește cu 114% la o scădere a clearance-ului creatininei cu 50%). FBAL este un metabolit fără activitate antiproliferativă.

Vârșnici: Conform unei analize farmacocinetice asupra unei populații incluzând pacienți cu un interval larg de vârstă (27 până la 86 ani), dintre care 234 (46%) având 65 ani sau mai mult, vârsta nu influențează farmacocinetica 5'-DFUR și 5-FU. ASC de FBAL crește odată cu vârsta (creșterea vârstei cu 20% duce la creșterea ASC de FBAL cu 15%). Aceasta se datorează, probabil, modificării funcției renale.

Factori dependenți de rasă: După administrarea orală (n=18) a 825 mg/m² capecitabină de două ori pe zi timp de 14 zile, pacienții japonezi au prezentat C_{max} cu aproximativ 36% mai mic și ASC cu aproximativ 24% mai mic decât pacienții caucazieni (n=22). În cazul FBAL, pacienții japonezi au prezentat C_{max} cu aproximativ 25% mai mică și ASC cu aproximativ 34% mai mică decât pacienții caucazieni. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este cunoscută. Nu au apărut diferențe semnificative între expunerile la alți metaboliți (5'-DFCR, 5'-DFUR și 5-FU).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate cu doze repetate, administrarea orală zinică de capecitabină la maimuța cynomolgus și șoareci a produs efecte toxice tipice pentru fluoropirimidine la nivelul tractului gastro-intestinal și țesuturilor limfatic și hematopoietic. Aceste fenomene toxice au fost reversibile. La administrarea de capecitabină s-au observat, de asemenea, o toxicitate cutanată, caracterizată prin modificări degenerative/regresive. Capecitabina nu a fost toxică pentru ficat și SNC. În urma administrării intravenoase de capecitabină (100 mg/kg) la maimuța cynomolgus, s-a constatat o toxicitate cardiovasculară (de exemplu prelungirea intervalelor PR și QT); aceasta nu se manifestă la administrarea orală repetată (1379 mg/m² și zi).

Un studiu de carcinogenitate la șoarece, desfășurat timp de 2 ani, nu a evidențiat un potențial cancerigen pentru capecitabină.

În studii standard de fertilitate, la femelele de șoarece cărora li s-a administrat capecitabină s-a observat afectarea fertilității; totuși, acest efect a fost reversibil după o perioadă fără tratament. În plus, în timpul unui studiu de 13 săptămâni, s-au observat modificări atrofice și degenerative ale organelor de reproducere la șoarecii masculi; totuși, aceste efecte au fost reversibile după o perioadă fără tratament (vezi pct 4.6).

În studii de embriotoxicitate și teratogenitate desfășurate la șoareci s-a observat o creștere a resorbției fetale și a teratogenității, legate de doză. La maimuță s-au produs avorturi spontane și moarte embrionară la doze mari, dar nu s-a manifestat teratogenitate.

Capecitabina nu a avut efect mutagen *in vitro*, asupra bacteriilor (test Ames) sau asupra celulelor de mamifer (test de mutagenitate pe celule de hamster chinezesc V79/HPRT). Cu toate acestea, ca și alți analogi nucleozidici (de exemplu, 5-FU), capecitabina a avut efect clastogen asupra limfocitelor umane (*in vitro*) și o tendință de pozitivare în testele pe micronucleii din măduva osoasă la șoarece (*in vivo*).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

lactoză anhidră,
croscarmeloză sodică,
hipromeloză (3 mPa.s),
celuloză microcristalină,
stearat de magneziu.

Filmul comprimatului:

hipromeloză,
dioxid de titan,
oxid galben de fer,
oxid roșu de fer,
talc.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C, a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC

Xeloda 150 mg comprimate filmate

Ambalaj cu 60 comprimate filmate (6 blistere a câte 10 comprimate)

Xeloda 500 mg comprimate filmate

Ambalaj cu 120 comprimate filmate (12 blistere a câte 10 comprimate)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea în siguranță.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 februarie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 februarie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Germania

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xeloda 150 mg comprimate filmate
capecitabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lacoză anhidră. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C, a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/163/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xeloda 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeloda 150 mg comprimate filmate
capecitabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeloda 500 mg comprimate filmate
capecitabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoza anhidră.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C, a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/163/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xeloda 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeloda 500 mg comprimate filmate
capecitabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xeloda 150 mg comprimate filmate

Xeloda 500 mg comprimate filmate

Capecitabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xeloda și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xeloda
3. Cum să luați Xeloda
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xeloda
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xeloda și pentru ce se utilizează

Xeloda aparține unui grup de medicamente numite “citostatice”, care opresc creșterea celulelor canceroase. Xeloda conține capecitabină, care nu este ea însăși un citostatic. Numai după ce este absorbită este transformată într-un medicament anticanceros activ (mai mult în țesuturile tumorale decât în cele normale).

Xeloda este utilizat în tratamentul cancerelor de colon, rectale, gastrice sau cancerelor de sân. În plus, Xeloda este utilizat pentru prevenirea apariției cancerului de colon după îndepărtarea completă a tumorii prin intervenție chirurgicală.

Xeloda poate fi utilizat singur sau în asociere cu alte medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xeloda

Nu luați Xeloda:

- dacă sunteți alergic la capecitabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). Trebuie să vă informați medicul dacă știți că aveți alergie sau o reacție deosebită la acest medicament,
- dacă ați avut anterior reacții severe la tratamentul cu fluoropirimidine (un grup de medicamente anticanceroase, cum este fluorouracilul),
- dacă sunteți gravidă sau alăptați,
- dacă aveți valori extrem de scăzute ale globulelor albe sau trombocitelor în sânge (leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie),
- dacă aveți boli hepatice sau renale severe,
- dacă știți că sunteți o persoană care nu prezintă activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD)
- dacă sunteți tratat acum sau ați fost tratat în ultimele 4 săptămâni cu brivudină ca parte a terapiei herpesului zoster (varicelă sau zona zoster).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xeloda, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă știți că aveți o deficiență parțială a activității enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
- dacă aveți un membru al familiei care prezintă un deficit parțial sau total al enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
- dacă aveți boli ale ficatului sau rinichilor
- dacă aveți sau ați avut afecțiuni ale inimii (de exemplu bătăi neregulate ale inimii sau dureri în piept, dureri la nivelul maxilarului și dureri de spate rezultate în urma unui efort fizic și din cauza tulburărilor fluxului de sânge de la nivelul inimii)
- dacă aveți afecțiuni ale creierului (de exemplu, cancerul s-a răspândit la creier, sau afectarea nervilor (neuropatie))
- dacă aveți dezechilibre ale calciului (observate în urma testelor de sânge)
- dacă aveți diabet zaharat
- dacă nu puteți să rețineți alimentele sau apa în organism din cauza senzației de greață severă și a vărsăturilor
- dacă aveți diaree
- dacă sunteți sau deveniți deshidratat
- dacă prezentați dezechilibre ionice în sângele dumneavoastră (dezechilibre electrolitice, observate în urma testelor)
- dacă ați avut în trecut afecțiuni ale ochilor, deoarece puteți avea nevoie de monitorizarea suplimentară a ochilor dumneavoastră
- dacă aveți o reacție adversă severă la nivelul pielii.

Deficiența de DPD: Deficiența de DPD este o afecțiune genetică care nu este în mod obișnuit asociată cu probleme de sănătate, cu excepția cazului în care vi se administrează anumite medicamente. Dacă aveți un deficit de DPD și luați Xeloda, prezentați un risc crescut pentru reacții adverse severe (enumerate la punctul 4 Reacții adverse posibile). Se recomandă testarea pentru deficitul de DPD înainte de începerea tratamentului. Dacă nu prezentați o activitate a acestei enzime nu trebuie să luați Xeloda. Dacă prezentați o activitate redusă a acestei enzime (deficit parțial) medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză redusă. Chiar dacă testul pentru deficitul de DPD este negativ, este posibil să apară reacții adverse severe sau care pun viața în pericol.

Copii și adolescenți

Xeloda nu este indicat pentru administrarea la copii și adolescenți. Nu dați Xeloda copiilor și adolescenților.

Xeloda împreună cu alte medicamente

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este foarte important, pentru că administrarea mai multor medicamente în același timp poate accentua sau slăbi efectul medicamentelor.

Nu trebuie să luați brivudină (un medicament antiviral pentru tratamentul zonei zoster sau al varicelei) în același timp cu tratamentul cu capecitabină (inclusiv în timpul perioadelor de repaus, când nu luați niciun comprimat de capecitabină).

Dacă ați luat brivudină, trebuie să așteptați cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu brivudină înainte de a începe să luați capecitabină. Vezi și subpunctul „Nu luați Xeloda”.

De asemenea, trebuie să fiți precaut mai ales dacă utilizați oricare dintre următoarele:

- medicamente pentru gută (alopurinol),
- medicamente anticoagulante (cumarină, warfarină),
- medicamente pentru crize epileptice sau tremor (fenitoină),

- interferon alfa,
- radioterapie și anumite medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului (acid folinic, oxaliplatină, bevacizumab, cisplatină, irinotecan),
- medicamente utilizate pentru a trata deficiența de acid folic.

Xeloda împreună cu alimente și băuturi

Xeloda nu trebuie luat mai târziu de 30 de minute după mese.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau planificați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați Xeloda dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă.

Nu trebuie să alăptați dacă luați XELODA și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu XELODA și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze.

Dacă sunteți un pacient bărbat și partenera dumneavoastră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu XELODA și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xeloda vă poate produce amețeli, greață sau oboseală. Este deci posibil ca Xeloda să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xeloda conține lactoză anhidră

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

Xeloda conține sodiu

Xeloda conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Xeloda

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Xeloda trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor pentru tratamentul cancerului.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza și schema de tratament potrivite *pentru dumneavoastră*. Doza de Xeloda se calculează pe baza suprafeței corporale. Suprafața corporală este calculată în funcție de greutate și înălțime. Doza uzuală pentru adulți este de 1250 mg/m² de suprafață corporală, luată de două ori pe zi (dimineața și seara). Se dau două exemple: O persoană cu greutatea corporală de 64 kg și înălțimea de 1,64 m are o suprafață corporală de 1,7 m² și trebuie să ia 4 comprimate de 500 mg și 1 comprimat de 150 mg de două ori pe zi. O persoană cu greutatea corporală de 80 kg și înălțimea de 1,80 m are o suprafață corporală de 2,00 m² și trebuie să ia 5 comprimate de 500 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză trebuie să luați, când și pentru cât timp.

Este posibil ca medicul să dorească ca dumneavoastră să luați o asociere de comprimate a 150 mg și 500 mg pentru fiecare doză.

- Luați comprimatele **dimineața și seara**, conform prescripției medicului.
- Luați comprimatele într-un interval de **30 de minute după sfârșitul mesei** (mic dejun sau cină) **și înghițiți-le întregi, cu apă. Nu zdrobiți sau tăiați comprimatele. Dacă nu puteți înghiți comprimatele de Xeloda întregi, spuneți asistentei sau medicului dumneavoastră.**
- Este foarte important să luați întreaga cantitate de medicament, conform prescripției medicului.

Comprimatele de Xeloda se iau, în mod obișnuit, timp de 14 zile, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză (când nu se ia niciun comprimat). Această perioadă de 21 zile este un ciclu de tratament.

În asociere cu alte medicamente, doza uzuală pentru adulți poate fi mai mică de 1250 mg/m² de suprafață corporală și este posibil să fie necesar să luați comprimatele la intervale diferite de timp (de exemplu, în fiecare zi, fără perioadă de pauză).

Dacă luați mai mult Xeloda decât trebuie

Dacă luați mai mult Xeloda decât trebuie, contactați medicul cât mai curând posibil înainte de a lua doza următoare.

Puteți să manifestați următoarele reacții adverse dacă luați mai multă capecitabină decât trebuie: senzație sau stare de rău, diaree, inflamație sau ulcerare la nivelul intestinului sau gurii, durere sau sângerare la nivelul intestinului sau stomacului sau supresia măduvei osoase (reducerea anumitor tipuri de celule ale sângelui). Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați oricare din aceste simptome.

Dacă uitați să luați Xeloda

Nu luați doza omisă. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă. Continuați tratamentul obișnuit și informați medicul.

Dacă încetați să luați Xeloda

Nu există reacții adverse provocate de întreruperea tratamentului cu capecitabină. În cazul în care utilizați anticoagulante cumarinice (care conțin, de exemplu fenprocumonă), la oprirea tratamentului cu capecitabină poate fi necesar ca medicul să ajusteze doza de anticoagulant.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ÎNTRERUPEȚI imediat tratamentul cu Xeloda și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apare unul dintre următoarele simptome:

- **Diaree:** dacă aveți mai mult de 4 scaune pe zi, mai multe scaune pe zi decât în mod obișnuit sau diaree în timpul nopții.
- **Vărsături:** dacă aveți vărsături mai mult decât o dată pe zi.
- **Greață:** dacă vă pierdeți pofta de mâncare și cantitatea de alimente mâncate în fiecare zi este cu mult mai mică decât în mod obișnuit.
- **Stomatită:** dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau ulcerări la nivelul gurii și/sau gâtului.
- **Reacții ale pielii de tip mână - picior:** dacă prezentați dureri, umflături, înroșire sau furnicături la nivelul palmelor și/sau tălpilor.
- **Febră:** dacă aveți temperatura de 38°C sau mai mare.
- **Infecții:** dacă vă apar semne ale unei infecții cauzate de o bacterie sau un virus, sau alte microorganisme.
- **Durere în piept:** dacă prezentați durere localizată în mijlocul pieptului, în special dacă apare la efort.
- **Sindrom Stevens-Johnson:** dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, dureroasă, de culoare roșie sau violacee, care se extinde și dacă vă apar vezicule și/sau alte leziuni la nivelul membranelor mucoase (de exemplu, la nivelul gurii sau buzelor), în special dacă ați prezentat anterior sensibilitate la lumină, infecții ale sistemului respirator (de exemplu, bronșită) și/sau febră.

- **Angioedema:** Solicitați imediat asistență medicală dacă observați unul dintre următoarele simptome – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență: umflarea, în special a feței, buzelor, limbii sau gâtului, care face dificilă înghițirea sau respirația, mâncărime și urticarie. Acestea pot fi semne ale angioedemului.

Dacă sunt abordate din timp, aceste reacții adverse se pot ameliora în decurs de 2-3 zile de la întreruperea tratamentului. Dacă aceste reacții adverse se manifestă în continuare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Acesta vă poate recomanda să reîncepeți tratamentul cu o doză mai mică.

Dacă apare stomatita severă (stomatită sau durere în gât), inflamații ale mucoasei, diaree, neutropenie (risc crescut de infecții) sau neurotoxicitate în timpul primului ciclu de tratament, poate fi implicat un deficit de DPD (vezi pct. 2: Atenționări și precauții).

Reacția pe piele de tip mână-picior poate conduce la pierderea amprentelor, ceea ce poate avea un impact asupra identificării dumneavoastră în urma scanării amprente.

În plus față de efectele menționate mai sus, atunci când Xeloda este utilizat singur, reacțiile adverse foarte frecvente, care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10, sunt:

- durere abdominală
- erupție trecătoare pe piele, uscăciune a pielii sau mâncărime
- oboseală
- pierdere a apetitului (anorexie)

Aceste reacții adverse pot deveni severe; de aceea, este important ca **întotdeauna să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră** la apariția oricărei reacții adverse. Medicul dumneavoastră vă poate indica să reduceți doza și/sau să întrerupeți temporar tratamentul cu Xeloda. Aceasta vă va ajuta să reduceți riscul ca aceste reacții să continue sau să devină severe.

Alte reacții adverse sunt:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane), includ:

- scăderi ale numărului de globule albe sau roșii ale sângelui (observate în urma testelor)
- deshidratare, scădere în greutate
- lipsa somnului (insomnie), depresie
- durere de cap, somnolență, amețeli, senzații anormale pe piele (senzație de amorțeală sau furnicături), modificări ale gustului
- iritații la nivelul ochilor, lăcrimare excesivă, înroșire a ochilor (conjunctivită)
- inflamația venelor (tromboflebită)
- scurtare a respirației, sângerări la nivelul nasului, tuse, curgere a nasului
- herpes bucal sau alte infecții herpetice
- infecții ale plămânilor sau ale sistemului respirator (de exemplu, pneumonie sau bronșită)
- sângerare la nivelul intestinului, constipație, durere în partea superioară a abdomenului, indigestie, flatulență, uscăciune a gurii
- erupție trecătoare pe piele, cădere a părului (alopecie), înroșire a pielii, uscăciune a pielii, mâncărime (prurit), decolorare a pielii, descuamare a pielii, inflamare a pielii, afecțiuni ale unghiilor
- dureri la nivelul articulațiilor sau membrelor (extremităților), pieptului sau dureri de spate,
- febră, inflamația membrelor, senzație generală de rău
- afectare a funcției ficatului (observată în urma testelor de sânge) și creștere a concentrației de bilirubină din sânge (excretată de către ficat)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane), includ:

- infecții ale sângelui, infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii, infecții la nivelul nasului și gâtului, infecții fungice (inclusiv la nivelul gurii), gripă, gastroenterită, abces dentar,
- noduli sub piele (lipoame)
- scădere a numărului de celule sanguine, inclusiv trombocite, subțiere a sângelui (observate în urma testelor de sânge)

- alergie
- diabet zaharat, concentrații scăzute de potasiu în sânge, malnutriție, concentrații crescute de trigliceride în sânge
- stare de confuzie, atacuri de panică, stare depresivă, libido scăzut
- dificultăți la vorbire, tulburări de memorie, pierdere a coordonării la mers, tulburări de echilibru, leșin, afectare a nervilor (neuropatie) și senzații neobișnuite
- vedere dublă sau încețoșată
- vertij, durere la nivelul urechilor
- bătaii neregulate ale inimii și palpitații (aritmii), durere în piept și atac de cord (infarct miocardic)
- cheaguri de sânge la nivelul venelor profunde, tensiune arterială mare sau mică, bufeuri, răcire a membrelor (extremităților), apariția de pete roșiatice pe piele
- cheaguri de sânge la nivelul venelor pulmonare (embolism pulmonar), plămâni colabați, tuse cu sânge, astm bronșic, dificultăți de respirație la efort
- obstrucție intestinală, acumulare de lichid în abdomen, inflamație la nivelul intestinului subțire sau gros, stomacului sau esofagului, durere în partea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal, arsuri în capul pieptului (refluxul alimentelor din stomac), scaun cu sânge,
- icter (îngălbenire a pielii și a ochilor)
- ulceratii și bășici pe piele, reacții ale pielii în urma expunerii la soare, înroșire a palmelor, umflare sau durere la nivelul feței
- inflamație sau rigiditate articulară, dureri osoase, slăbiciune sau rigiditate musculară,
- acumulare de lichid în rinichi, creștere a frecvenței de urinare în timpul nopții, incontinență urinară, sânge în urină, creștere a concentrației de creatinină în sânge (semn al disfuncției renale)
- sângerări vaginale neobișnuite
- umflătură (edem), frisoane și tremurături

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane), includ:

- îngustarea sau blocarea canalului lacrimal (stenoza canalului lacrimal)
- insuficiență hepatică
- inflamație care duce la disfuncția sau obstrucția secreției biliare (hepatită colestatică)
- modificări specifice ale electrocardiogramei (prelungirea intervalului QT)
- anumite tipuri de aritmie (inclusiv fibrilație ventriculară, torsada vârfurilor și bradicardie)
- inflamație a ochiului care determină durere în ochi și, posibil, tulburări de vedere
- inflamație a pielii care determină apariția de pete roșii acoperite de cruste, din cauza unei afecțiuni a sistemului imunitar
- umflarea, în special a feței, buzelor, limbii sau gâtului, mâncărime și urticarie (angioedem)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane), includ:

- reacție severă la nivelul pielii, cum este erupția trecătoare pe piele, ulceratia și formarea de vezicule care pot implica apariția de ulceratii la nivelul gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor, picioarelor și a feței (ochi roșii și umflați)

Unele dintre aceste reacții adverse sunt mai frecvente atunci când capecitabina este administrată în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul cancerului. Alte reacții adverse observate în acest caz sunt:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane), includ:

- scădere a concentrației de sodiu, magneziu sau calciu în sânge, creștere a concentrației de zahăr în sânge
- durere la nivelul nervilor
- sunete sau zgomote în urechi (tinitus), pierdere a auzului
- inflamație a venelor
- sughiț, modificare a vocii
- durere sau senzație modificată/anormală la nivelul gurii, dureri la nivelul maxilarului

- transpirații, transpirații în timpul nopții
- spasme musculare
- dificultate la urinare, prezența de proteine sau sânge în urină
- vânatăi sau reacții la nivelul locului de injectare (cauzate de medicamentele administrate în același timp prin injectare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xeloda

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C, a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xeloda

- Substanța activă este capecitabina.
 - Xeloda 150 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat conține capecitabină 150 mg.
 - Xeloda 500 mg comprimate filmate:
Fiecare comprimat conține capecitabină 500 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: lactoză anhidră, croscarmeloză sodică, hipromeloză, celuloză microcristalină, stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Xeloda conține lactoză anhidră și sodiu”).
 - Filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan, oxid galben și roșu de fer și talc.

Cum arată Xeloda și conținutul ambalajului

Xeloda 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoarea piersicii, pală, de formă alungită, biconvexă, marcate cu „150” pe o față și cu „Xeloda” pe cealaltă față.

Fiecare ambalaj conține 60 comprimate filmate (6 blistere cu câte 10 comprimate).

Xeloda 500 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoarea piersicii, pală, de formă alungită, biconvexă, marcate cu „500” pe o față și cu „Xeloda” pe cealaltă față.

Fiecare ambalaj conține 120 comprimate filmate (12 blistere cu câte 10 comprimate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Germania

Fabricantul

Excella GmbH & Co. KG

Nuernberger Str. 12

90537 Feucht

Germania

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Germania

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru capecitabină, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile provenite din literatura de specialitate, care arată că afectarea funcției renale este asociată cu concentrații sanguine crescute ale uracilului, ceea ce poate duce la un diagnostic fals de deficit de DPD și, ulterior, la subdozarea capecitabinei, PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin capecitabină trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru capecitabină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin capecitabină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.