

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ecansya 150 mg comprimate filmate

Ecansya 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 150 mg sau 500 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Ecansya 150 mg

Fiecare comprimat filmat conține lactoză anhidră 7 mg.

Ecansya 500 mg

Fiecare comprimat filmat conține lactoză anhidră 25 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Ecansya 150 mg

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

Ecansya 500 mg

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ecansya 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

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

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 Ecansya 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 hidratării 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 Ecansya

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 sau 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 de capecitabină datorită toxicității, 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), atunci tratamentul cu capecitabină trebuie continuat iar doza celui alt medicament antineoplazic 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 de capecitabină, datorită toxicității, 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 [Cockcroft 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 capecitabină trebuie întrerupt. Aceste recomandări de ajustări ale dozei pentru insuficiența renală se aplica atât în cazul monoterapiei, cât și în cazul utilizării în asociere (vezi și subpunctul „Vârstnici” de mai jos).

Vârstnici

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 doza inițială redusă de capecitabină în asociere cu docetaxel nu se observă nici un 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

Ecansya comprimate trebuie înghițite întregi cu apă, în decurs de 30 de minute după masă. Comprimatele Ecansya nu trebuie 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,
- La pacienții care prezintă absența completă a activității dihidropirimidin dehidrogenazei (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),
- Tratament recent sau concomitent cu brivudina (vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru interacțiune medicamentoasă), 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 că unele doze să fie suspendate sau reduse.

Diaree

Pacienții cu diaree severă trebuie supravegheați cu atenție și trebuie să li se administreze fluide și electroliți 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

Sindromul mână-picior este 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 descuamare umedă, ulcerații, 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 capecitabină.

Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul cu fluoropirimidine, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, aritmii, șoc cardiogen, moarte subită și modificări ale electrocardiogramei (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 - citocromului 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 trebuie administrată concomitent cu capecitabină. Au fost raportate cazuri fatale în urma acestei interacțiuni medicamentoase. Trebuie să existe o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudina și începutul terapiei cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi inițiat peste 24 de ore după ultima doză de capecitabină (vezi pct 4.3 și 4.5).

În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții tratați cu capecitabină, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea capecitabinei. Se recomandă internarea imediată la spital. Trebuie inițiate toate măsurile pentru a preveni infecțiile și deshidratarea sistemică.

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).

Deficiență de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)

Toxicitatea severă, neașteptată, rară (de exemplu stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate) asociată administrării de 5-FU, a fost atribuită unei deficiențe a activității DPD.

Pacienții cu activitate redusă sau absentă a DPD, o enzimă implicată în degradarea fluorouracilului, prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe, care pun viața în pericol sau letale, cauzate de fluorouracil. Cu toate că deficiența de DPD nu poate fi definită exact, se cunoaște faptul că pacienții cu anumite mutații homozigote sau anumite mutații heterozigote compuse ale locusului genei *DPYD* (de exemplu, *DPYD**2A, c.1679T> G, c.2846A> T și c.1236G> variante A / HapB3), care poate determina absența completă sau aproape completă a activității enzimatică a DPD (determinată prin teste de laborator), au cel mai mare risc de toxicitate care poate pune în pericol viața sau care conduce la deces și nu trebuie tratați cu Ecansya (vezi pct. 4.3). Nicio doză nu s-a dovedit sigură la pacienții cu absență completă a activității DPD.

S-a dovedit că pacienții cu anumite variante *DPYD* heterozigote (inclusiv *DPYD**2A, c.1679T> G, c.2846A> T și c.1236G> A / HapB3) au avut un risc crescut de toxicitate severă atunci când sunt tratați cu capecitabină.

Frecvența genotipului heterozigot *DPYD**2A la gena *DPYD* la pacienții caucazieni este de aproximativ 1%, 1,1% pentru c.2846A> T, 2,6-6,3% pentru c.1236G> variante A / HapB3 și 0,07 până la 0,1% pentru c.1679T> G.

Se recomandă genotiparea acestor alele pentru identificarea pacienților cu risc crescut de toxicitate severă.

Datele privind frecvența acestor variante *DPYD* în alte populații decât caucaziană sunt limitate. Nu poate fi exclus faptul că și alte variante rare pot fi asociate cu un risc crescut de toxicitate severă.

Pacienții cu deficiență parțială de DPD (cum sunt cei cu mutații heterozigote ale genei *DPYD*) și la care se consideră că beneficiile Ecansya depășesc riscurile (luând în considerare posibilitatea administrării unui regim chimioterapic non-fluoropirimidinic alternativ), trebuie tratați cu extremă prudență și monitorizați frecvent, luând în considerare ajustarea dozei în funcție de toxicitate. O reducere a dozei inițiale la acești pacienți poate fi luată în considerare pentru a evita toxicitatea gravă. Nu sunt date suficiente pentru a recomanda o doză specifică la pacienții cu activitate parțială a DPD, determinată în urma unui test caracteristic. S-a raportat că variantele *DPYD* * 2A, c.1679T> G duc la o reducere mai mare a activității enzimatică decât celelalte variante cu un risc mai mare de efecte secundare.

Consecințele unei doze reduse pentru eficacitate sunt în prezent incerte. Prin urmare, în absența toxicității grave, doza poate fi crescută în timp ce monitorizați cu atenție pacientul.

Pacienții care sunt testați negativ pentru alelele menționate mai sus pot avea în continuare un risc de evenimente adverse severe.

La pacienții tratați cu capecitabină, la care nu a fost diagnosticată deficiența de DPD precum și la acei pacienți care testează negativ pentru variații specifice de *DPYD*, pot apărea fenomene toxice care se manifestă asemănător cu supradozarea acută și care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.9). În cazul apariției unei toxicități acute de gradul 2-4, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Întreruperea definitivă a tratamentului trebuie luată în considerare în funcție de evaluarea clinică a debutului, durata și severitatea toxicității observate.

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

Ecansya poate determina apariția de reacții adverse cutanate severe, precum sindromul

Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Administrarea de Ecansya trebuie întreruptă definitiv la pacienții la care apar reacții adverse cutanate severe în timpul tratamentului.

Întrucât medicamentul conține lactoză anhidră ca excipient, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele Ecansya nu trebuie zdrobite sau tăiate. În cazul expunerii pacientului sau îngrijitorului la comprimate Ecansya zdrobite sau tăiate pot apărea reacții adverse la medicament (vezi Secțiunea 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 clinic semnificativă între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-fluorouracil, tegafur), care rezultă din inhibarea dihidropirimidin dehidrogenazei de către brivudină. Această interacțiune, care duce la creșterea toxicității fluoropirimidinei, este potențial fatală. Prin urmare, brivudina nu trebuie administrată concomitent cu capecitabină (vezi pct. 4.3 și 4.4). Trebuie să existe cel puțin o perioadă de așteptare de 4 săptămâni între încheierea tratamentului cu brivudină și inițierea terapiei cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 de ore de la ultima doză de capecitabină.

Substraturi pentru izoenzima 2C9 a citocromului P-450

Cu excepția warfarinei, nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile medicament-medicament 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 anticoagulatele cumarinice de mai jos și pct. 4.4.

Anticoagulate cumarinice

La pacienții care utilizează capecitabină concomitent cu anticoagulate 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 anticoagulate 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 acestuia poate fi amplificată de acid 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 nici un 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 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 capecitabină într-un interval de 30 minute după masă. Deoarece datele de siguranță și eficacitate actuale se bazează pe administrarea cu alimente, se recomandă ca doza de capecitabină să fie administrată împreună cu alimentele. Administrarea cu alimentele reduce viteza de absorbție a capecitabinei (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil /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 ultima doză de capecitabină.

Pe baza constatărilor de toxicitate genetică, pacienții de sex masculin cu partenerii de sex feminin cu potențial de reproducere ar trebui să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză 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 au fost efectuate studii care să evalueze impactul capecitabinei asupra producției de lapte sau a prezenței sale în laptele matern uman. La femelele de șoarece s-au găsit în lapte cantități mari de capecitabină și de metaboliți ai acesteia. Deoarece potențialul de a dăuna sugarului este necunoscut, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu capecitabină și timp de 2 săptămâni după doza finală.

Fertilitatea

Nu există date privind impactul Ecansya asupra fertilității. Studiile clinice pivot cu Ecansya au inclus 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 efect 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 (RAM), legate de tratament, au fost tulburări gastrointestinale (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 <i>(din experiența ulterioară punerii pe piață)</i>
<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	

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 <i>(din experiența ulterioară punerii pe piață)</i>
<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	
<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	
<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)

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 oculare</i>	-	Creșterea secreției lacrimale, conjunctivită, iritație oculară	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), prelungirea 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	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	-	Dispnee, epistaxis, tuse, rinoree	Embolism pulmonar, pneumotorax, hemoptizie, astm, dispnee de efort	

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 gastrointestinale</i>	Diaree, vărsături, greață, stomatită, durere abdominală	Hemoragie gastrointestinală, constipație, durere la nivelul abdomenului superior, dispepsie, flatulență, xerostomie	Obstrucție intestinală, ascită, enterită, gastrită, disfagie, durere la nivelul abdomenului inferior, esofagită, disconfort 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 sânelui</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	
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	-	-	Vezicule, supradozaj	

**** 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 1400 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 capecitabina 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 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, dizestezie, 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	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
		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	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Constipație, dispepsie	Hemoragie gastro-intestinală superioară, ulceratie 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, disconfort 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</i>	-	Hematurie, proteinurie,	Insuficiență renală

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>și ale căilor urinare</i>		scăderea clearance-ului renal al creatininei, disurie	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 [Î 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 ($0,1 \cdot \text{kg}$) și intensitate crescută a dozei relative în primele șase săptămâni.

Cardiotoxicitate (vezi pct. 4.4)

Suplimentar RA descrie 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 descrie 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 capecitabină comprimate zdrobite sau tăiate:

În cazul expunerii la capecitabină comprimate zdrobite sau tăiate, au fost raportate următoarele reacții adverse la medicament: iritații oculare, edem ocular, erupții cutanate, dureri de cap, parestezie, diaree, greață, iritare 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 diareea 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 diareei 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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

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, 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 enzimatică (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). Încorporarea 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 multicentric, randomizat, controlat în faza III, la pacienții cu

cancer de colon în stadiul III (Dukes 'C) susțin utilizarea capecitabinei pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon (Studiul XACT; M66001). În acest studiu, 1987 pacienți au fost randomizați pentru tratamentul cu capecitabină (1250 mg / m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, urmată de o perioadă de 1 săptămână de repaus și administrare în cicluri de 3 săptămâni timp de 24 de săptămâni) sau 5 FU(fluorouracil) și leucovorină (regimul Clinicii Mayo: 20 mg / m² leucovorină intravenoasă urmată de 425 mg / m² bolus intravenos 5 FU, în zilele 1 până la 5, la fiecare 28 de zile timp de 24 de săptămâni).

Capecitabina a fost cel puțin echivalentă cu 5 FU / LV intravenos

în supraviețuirea fără boală la populația de protocol (raport de risc 0,92; IC 95% 0,80-1,06).

În populația total randomizată, testele pentru diferența de capecitabină față de 5 FU /

LV(leucovorin) în supraviețuire fără boală și total au prezentat raporturi de pericol de 0,88

(95% CI 0,77 - 1,01; p = 0,068) și 0,86 (95% CI 0,74 - 1,01; p = 0,060), respectiv. Urmărirea

mediană la momentul analizei a fost de 6,9 ani. Într-o analiză Cox multivariabilă pre-

planificată, sa demonstrat superioritatea capecitabinei în comparație cu bolus 5-FU / LV.

Următorii factori au fost pre-specificați în planul de analiză statistică pentru includerea în

model: vârsta, timpul de la intervenția chirurgicală până la randomizare, sexul, nivelurile CEA

(antigen carcinoembryonic) la nivel inițial, ganglionii limfatici la nivelul inițial și țara. În

populația randomizată total, s-a dovedit că capecitabina a fost superioară 5FU / LV pentru

supraviețuirea fără boală (raport de risc 0,849; IC 95% 0,739 - 0,976; p = 0,0212), precum și

pentru supraviețuirea totală (raport de pericol 0,828; 95% CI 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 pe 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 clinic 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 în ziua 1 și 2, la intervale de 2 săptămâni 5-fluorouracil administrat intravenos în bolus/perfuzie, fiecare în Ziua 1 și 2, la intervale de 2 săptămâni
	Leucovorin	200 mg/m ² administrat intravenos în 2 ore	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² administrat intravenos în bolus, urmate de 600 mg/m ² administrat intravenos în 22 ore	
	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 administrată oral de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni (urmată de 1 săptămână pauză de tratament)
	Capecitabină	1000 mg/m ² administrare orală de două ori pe zi	

	Tratament	Doza inițială	Mod de administrare
	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 administrat 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

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 (Î 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
EPP	241		1,05 (0,94;
ITT	244	259	1,18)
		259	1,04 (0,93;
			1,16)
Parametru: Supraviețuirea generală			
EPP	577	549	0,97 (0,84;
ITT	581	553	1,14)
			0,96 (0,83;
			1,12)
1 AN SUPLIMENTAR DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (Î 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
EPP	242	259	1,02 (0,92;
ITT	244	259	1,14)

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)		
			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 intervale 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 1). 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/m^2 de două ori pe zi, timp de 14 zile + irinotecan 250 mg/m^2 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 întâzieri 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/m^2 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/m^2 de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), irinotecan (200 mg/m^2 sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute, în ziua 1, la intervale de 3 săptămâni) și bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ 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/m^2 de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), oxaliplatină (130 mg/m^2 sub formă de perfuzie cu durată de 2 ore, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni) și bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ 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>XELIRI modificat + bevacizumab</i>	<i>Risc relativ ÎI 95%</i>
--	-----------------------------------	--	-----------------------------------

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

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 ITT	154		1,03 (0,87;
	144	168	1,24)
		146	0,97 (0,83;
			1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPP ITT	388	401	1,07 (0,88;
			1,31)
	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;
ITT	143	146	1,24)	
			0,97	(0,83;
			1,14)	
Parametru: Supraviețuirea generală				
PPP	393	402	1,05	(0,88;
ITT	363	382	1,27)	
			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 durata 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 durata 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; ÎI 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; ÎI 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 oxaliplatina cu cisplatina 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 i.v., în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), cisplatină (60 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata 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 i.v., în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), cisplatină (60 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata 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 i.v., în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata 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 i.v., în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata 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; ÎÎ 95% 0,8 - 0,99) și pentru schemele terapeutice cu oxaliplatin versus schemele terapeutice cu cisplatină (raport de risc 0,92; ÎÎ 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 oxaliplatin 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 (ÎÎ 95%: 671; 745) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și 683 zile (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 randomizat multicentric, 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 (capecitabina + 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).

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 metaboliți, 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-∞} exprimate în μg·h/ml au fost de 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 și 36,3.

Distribuție

Studiile *in vitro* asupra plasmei 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 enzimatice 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'-DFUR, 5'-DFUR, 5-FU și FBAL este 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 și 3,23. Capecitabina și metabolizii 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 zilnică de capecitabină la maimuța cynomolgus și șoareci a produs efecte toxice tipice pentru fluoropirimidine la nivelul tractului gastrointestinal 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-au 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
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172).

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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC/PVDC/aluminiu a câte 10 comprimate, ambalate în cutii a câte 30, 60 sau 120 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎREGISTRARE

150 mg – 23528

500 mg - 23529

8. DATA AUTORIZĂRII

09.06.2017

9. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>