

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cerex 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate oblongi, de culoarea piersicii, marcate cu „500” pe o față, cu dimensiuni de aproximativ 17,1 mm x 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cerex este indicat:

- pentru tratamentul adjuvant la pacienților cu neoplasm de colon stadiul III (Stadiul Duke C), după intervenția chirurgicală (vezi pct. 5.1).
- pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat (vezi pct. 5.1).
- pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu neoplasm gastric în stadiu 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 neoplasm mamar local avansat sau cu neoplasm mamar metastazat, după eșecul chimioterapiei citotoxice. Schema terapeutică anterioară trebuie să fi inclus o antraciclina.
- în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar local avansat sau metastazat, după eșecul terapiei cu taxani și antraciclina sau la pacienții la care terapia cu antraciclina nu mai este indicată.

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Doze

Doze recomandate (vezi pct. 5.1):

Monoterapie

Neoplasm de colon, neoplasm colorectal și neoplasm mamar

Doza inițială recomandată de capecitabină, administrată în monoterapie, ca tratament adjuvant la pacienții cu neoplasm de colon și în tratamentul neoplasmului colorectal metastazat sau al neoplasmului 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. La pacienții cu neoplasm de colon stadiul III, tratamentul adjuvant este recomandat pentru o perioadă de 6 luni.

Terapie asociată

Neoplasm de colon, neoplasm colorectal și neoplasm 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.

Neoplasm mamar

În cazul terapiei asociate 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 iar docetaxelul va fi administrat asociat în doză de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, la intervale de 3 săptămâni. Terapia anterioară cu un glucocorticoid cu administrare orală, cum este dexametazona, conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru docetaxel, trebuie începută înainte de administrarea de docetaxel la pacienții tratați cu asocierea capecitabină plus docetaxel.

Calcularea dozei de Cerex

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	Numărul de comprimate de 150 mg și/sau 500 mg per administrare (pentru fiecare administrare de dimineața și seara)		Doza redusă (75%)	Doza redusă (50%)
	1250 mg/m ²			950 mg/m ²	625 mg/m ²
Suprafața corporală	Doza per administrare	150 mg	500 mg	Doza pentru o administrare	Doza pentru o administrare

(m ²)	(mg)			(mg)	(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

Tablelul 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 pentru o administrare (pentru fiecare administrare efectuată dimineața și seara)		Doza redusă (75%) 750 mg/m ²	Doza redusă (50%) 500 mg/m ²
Suprafața corporală (m ²)	Doza pentru o administrare (mg)	150 mg	500 mg	Doza pentru o administrare (mg)	Doza pentru o 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 determinată de administrarea capecitabinei poate fi controlată prin tratament simptomatic și/sau ajustări ale dozei (întreruperea tratamentului sau reducerea dozei). Odată doza redusă, aceasta nu trebuie crescută mai târziu. În cazul acelor manifestări ale toxicității considerate de medicul curant ca fiind puțin probabil să devină grave sau să pună viața în pericol, de exemplu alopecie, disgeuzie, 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:

Tablelul 3 Schema de reducere a dozei de capecitabină (ciclu de 3 săptămâni sau tratament continuu)

Gradele de toxicitate*	Modificări ale dozei în cadrul unui ciclu de tratament	Ajustarea dozei pentru următorul ciclu/doză (% din doza inițială)
• Gradul 1	Se menține valoarea dozei	Se menține valoarea dozei
• Gradul 2		

- Prima manifestare	Se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	100%
- A doua manifestare		75%
- A treia manifestare		50%
- A patra manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	Nu este cazul
• <i>Gradul 3</i>		
- Prima manifestare	Se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	75%
- A doua manifestare		50%
- A treia manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	Nu este cazul
• <i>Gradul 4</i>		
- Prima manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul <i>sau</i> Dacă medicul consideră că este în beneficiul pacientului să continue tratamentul, se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	50%
- A doua manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	Nu este cazul

*În conformitate cu Criteriile Obișnuite de Toxicitate stabilite de Grupul pentru studiu clinic-Institutul Național de Cancer Canada (GSC-INCC) (versiunea 1) sau cu Criteriile Terminologiei Obișnuite pentru Evenimentele Adverse (CTOEA) 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. Tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt dacă o evaluare de laborator neprogramată, efectuată 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 $75 \times 10^9/l$.

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

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

La începutul unui ciclu de tratament, dacă este indicată o amânare a tratamentului, fie pentru capecitabină, fie pentru medicamentul(ele) administrate în asociere, utilizarea tuturor medicamentelor trebuie amânată până când sunt îndeplinite condițiile de reîncepere a tratamentului pentru toate medicamentele.

În timpul unui ciclu de tratament, în cazul acelor manifestări de toxicitate considerate de medicul curant ca nefiind legate de tratamentul cu capecitabină (de exemplu, neurotoxicitate sau ototoxicitate), administrarea de capecitabină trebuie continuată și trebuie ajustată doza celui alt medicament, conform Informațiilor de Prescriere corespunzătoare.

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

Această recomandare este valabilă pentru toate indicațiile și pentru toate grupele speciale de pacienți.

Ajustări ale dozelor, impuse de apariția toxicității, atunci când capecitabina este administrată sub formă de tratament continuu în asociere cu alte medicamente:

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

Ajustări ale dozei la grupe 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 sunt disponibile informații privind insuficiența hepatică determinată de ciroză sau hepatită.

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 reacțiilor 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) 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. Dacă, în timpul tratamentului, clearance-ul calculat al creatininei scade până la o valoare sub 30 ml/min, tratamentul cu Cerex trebuie întrerupt. Aceste recomandări de ajustări ale dozei pentru insuficiența renală sunt valabile 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 comparativ cu 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 peste, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse legate de tratament de gradele 3 sau 4 și a reacțiilor adverse grave legate de administrarea tratamentului (vezi pct. 5.1). La 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 niciun semn de toxicitate, doza de capecitabină poate fi crescută cu precauție până la 1250 mg/m², de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Comprimatele de Cerex trebuie înghițite cu apă, în decurs de 30 de minute după masă.

Doza de 150 mg capecitabină poate fi obținută de la un alt deținător de autorizație de punere pe piață existent pe piață.

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 dehidrogenază (DPD) (vezi pct. 4.4),
- În timpul sarcinii și alăptării,
- La pacienții cu leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie severe,
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă,
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min),
- Tratament recent sau concomitent cu brivudina (vezi pct. 4.4 și 4.5),
- Dacă există contraindicații la oricare dintre medicamentele din schema de terapie asociată, acel medicament nu trebuie utilizat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Brivudina nu trebuie administrată concomitent cu capecitabină. Au fost raportate cazuri fatale după această interacțiune medicamentoasă. Trebuie să existe cel puțin o perioadă de așteptare de 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începerea tratamentului cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 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. Este recomandată internarea imediată în spital. Trebuie luate toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea.

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 să fie necesar ca unele doze să fie suspendate sau reduse.

Diaree - pacienții cu diaree severă trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze lichide 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 iar 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 necesitate de aport parenteral. Dacă este necesar, se va reduce doza (vezi pct. 4.2).

Deshidratarea - 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 va fi corectată. Tratamentul trebuie reinițiat doar atunci când pacientul este rehidratat și cauzele care au dus la deshidratare 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).

Sindromul mână-picior (cunoscut, de asemenea, ca reacție cutanată mână-picior sau eritrodisestezie palmo-plantară sau eritem al extremităților indus de chimioterapie). Gradul 1 al sindromului mână-picior 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 al sindromului mână-picior este definit ca eritem și tumefacție dureroasă a mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort care afectează activitățile zilnice ale pacientului. Gradul 3 al sindromului mână-picior este definit ca descuamare umedă, ulceratii, vezicule și durere severă la nivelul mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort sever care duce la incapacitatea pacientului de a lucra sau a efectua activitățile zilnice.

Dacă se manifestă sindromul mână-picior de gradul 2 sau 3, administrarea capecitabinei trebuie întreruptă 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 Cerex.

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 cărora li s-a administrat capecitabină s-au raportat aritmii cardiace (incluzând fibrilație ventriculară, torsadă a vârfulilor 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 hipocalcemie sau hipercalcemie. Este necesară prudență în caz de hipocalcemie 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, deoarece acestea pot fi agravate în timpul tratamentului cu capecitabină.

Anticoagulante cumarinice - într-un studiu de interacțiune cu warfarină administrată 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 inhibări a sistemului izoenzimei citocromului P450 2C9 de către capecitabină. Pacienților tratați în același timp cu capecitabină și cu un anticoagulant derivat cumarinic cu administrare orală, trebuie monitorizați atent în ceea ce privește răspunsul anticoagulant (INR sau timpul de protrombină) și să li se ajusteze în mod adecvat doza de anticoagulant (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică - în absența datelor de siguranță și de eficacitate la pacienții cu insuficiență hepatică, utilizarea capecitabinei trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu disfuncții ușoare sau moderate ale ficatului, indiferent de prezența sau absența metastazei hepatice. Administrarea de capecitabină trebuie întreruptă în cazul în care apar creșteri legate de tratament ale bilirubinemiei de $>3,0 \times$ LSVN sau ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice (ALT, AST) de $>2,5 \times$ LSVN. Tratamentul cu capecitabină în monoterapie poate fi reluat când bilirubinemia scade la $\leq 3,0 \times$ LSVN sau valorile serice ale aminotransferazelor hepatice scad la $\leq 2,5 \times$ 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 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, variantele *DPYD*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3), care poate determina absența completă sau aproape completă a activității enzimatice 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 Cerex (vezi pct. 4.3). Nicio doză nu s-a dovedit sigură la pacienții cu absență completă a activității DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale *DPYD* (incluzând variantele *DPYD*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/ HapB3) au prezentat un risc crescut de toxicitate atunci când au fost tratați cu capecitabină.

La pacienții caucazieni, frecvența genotipului heterozigot *DPYD*2A* în gena *DPYD* a fost în jur de 1%, 1,1% pentru variantele c.2846A>T, 2,6-6,3% pentru variantele c.1236G>A/HapB3 și 0,07 până la 0,1% pentru variantele c.1679T>G. Ar trebui luată în considerare genotiparea pentru aceste alele pentru a identifica pacienții având un risc crescut de toxicitate severă. Datele privind frecvența acestor variante *DPYD* la alte populații decât cele caucaziene, sunt limitate. Nu se poate exclude faptul că, alte variante rare pot, de asemenea să fie 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 Cerex 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. Pentru a evita toxicitatea gravă, la acești pacienți poate fi luată în considerare o reducere a dozei inițiale. 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 conduc la o reducere mai mare a activității enzimatice decât alte variante cu un risc crescut de reacții adverse. Consecințele unei doze reduse pentru eficacitate sunt în prezent incerte. Prin urmare, în absența toxicității grave, doza poate fi crescută, cu monitorizarea atentă a pacientului.

Pacienții care sunt testați negativ pentru alelele menționate mai sus pot avea, cu toate acestea, un risc de reacții adverse grave.

La pacienții tratați cu capecitabină, la care nu a fost diagnosticată deficiența de DPD, precum și la acei pacienți care au fost testați negativ pentru variații specifice a *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: Cerex poate cauza reacții adverse cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Administrarea de Cerex trebuie întreruptă definitiv la pacienții la care apar reacții adverse cutanate severe în timpul tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Interacțiuni cu alte medicamente:

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

Substraturi pentru izoenzima 2C9 a citocromului P-450: Cu excepția warfarinei, nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile 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 anticoagulantele cumarinice de mai jos și pct. 4.4.

Anticoagulante cumarinice: la pacienții cărora li se administrează capecitabină concomitent cu anticoagulante derivați cumarinici, cum sunt warfarina și fenprocumona s-au raportat modificări ale parametrilor de coagulare și/sau sângerare. Aceste reacții apar în câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului cu capecitabină și, în puține cazuri, în decurs de o lună după întreruperea tratamentului.

Într-un studiu clinic de interacțiune farmacocinetică, după administrarea unei doze unice de 20 mg warfarină, tratamentul cu capecitabină a determinat creșterea ASC a S-warfarinei cu 57% și o creștere de 91% a valorii INR. Deoarece metabolizarea R-warfarinei nu este influențată, aceste rezultate indică faptul că tratamentul cu capecitabină reduce activitatea izoenzimei 2C9, dar nu are niciun efect asupra izoenzimelor 1A2 și 3A4. Pacienții cărora li se administrează concomitent anticoagulante cumarinice și capecitabină trebuie monitorizați regulat, pentru observarea modificărilor parametrilor de coagulare (timp de protrombină sau INR) și trebuie să li se ajusteze adecvat doza de anticoagulant.

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

Acid folinic/acid folic: un studiu cu privire la administrarea asocierii de capecitabină cu acid folinic arată că acidul folinic nu are un efect major asupra farmacocineticii capecitabinei și a metaboliților săi. Totuși, acidul folinic are efect asupra farmacodinamiei capecitabinei și toxicitatea acesteia poate fi amplificată de acidul folinic: doza maximă tolerată (DMT) de capecitabină administrată în monoterapie în cadrul schemei de tratament intermitent este de 3000 mg/m² pe zi, în timp ce în cazul asocierii cu acid folinic (30 mg oral de două ori pe zi), doza este de numai 2000 mg/m² pe zi. Toxicitatea amplificată poate fi relevantă la schimbarea tratamentului cu 5-FU/LV cu capecitabină. Aceasta poate fi, de asemenea, relevantă în cazul suplimentării tratamentului cu acid folic pentru deficiențe de foliați, datorită similitudinii dintre acid folinic și acid 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 metaboliți (5'-DFCR); nu a existat niciun efect asupra celor 3 metaboliți 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 administrarea concomitentă de alopurinol și capecitabină.

Interferon alfa: în cazul administrării concomitente cu interferon alfa-2a (3 milioane/m² pe zi), DMT de capecitabină a fost de 2000 mg/m² pe zi, în comparație cu doza de capecitabină 3000 mg/m² pe zi în cazul administrării în monoterapie.

Radioterapie: în cadrul schemei terapeutice intermitente, DMT de capecitabină utilizată în monoterapie este de 3000 mg/m² pe zi, în timp ce în asociere cu radioterapia pentru neoplasm rectal, DMT de capecitabină este de 2000 mg/m² pe zi, utilizându-se fie schema terapeutică cu administrare 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 la metaboliții acesteia, la săruri de platină libere sau săruri de platină totale, atunci când capecitabina este administrată în asociere cu oxaliplatină sau în asociere cu oxaliplatină și bevacizumab.

Bevacizumab: nu există efecte semnificative clinic ale bevacizumabului asupra parametrilor farmacocinetici ai capecitabinei sau ai metaboliților săi, în cazul administrării în asociere cu oxaliplatină.

Interacțiunea cu alimente:

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu capecitabină. În cazul în care 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.

Sarcina

Nu există studii privind administrarea capecitabinei la gravide; totuși, se presupune despre capecitabină că poate avea efecte nocive asupra fătului, dacă se administrează la femeia gravidă. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate 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 excretă în laptele matern. La femelele de șoarece s-au găsit cantități mari de capecitabină și de metaboliți ai acesteia în lapte. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu capecitabină.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță pentru capecitabină se bazează pe datele provenite de la peste 3000 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină administrată în asociere cu diferite scheme de chimioterapie pentru indicații multiple. Profilurile de siguranță pentru capecitabină în monoterapie sunt comparabile pentru indicațiile de neoplasm mamar metastazat, neoplasm colorectal metastazat și tratament adjuvant al neoplasmului de colon. Vezi pct. 5.1 pentru detalii privind studiile majore, inclusiv protocolul 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, durere abdominală, stomatită), sindrom mână-picior (eritrodisestezie palmo-plantară), fatigabilitate, astenie, anorexie, cardiotoxicitate, accentuare a disfuncției renale la pacienții cu funcție renală compromisă preexistentă și tromboză/embolie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Capecitabina administrată în monoterapie:

Tabelul 4 enumeră RA asociate cu administrarea capecitabinei în monoterapie, pe baza analizei globale a datelor de siguranță provenite 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 RAM raportate la pacienții tratați cu capecitabină în monoterapie

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	Mai puțin frecvente Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Infecții și infestări</i>	-	Infecții cu virusul herpetic, rinofaringită, infecții ale tractului respirator inferior	Sepsis, infecții ale tractului urinar, celulită, amigdalită, faringită, candidoză orală, gripă, gastroenterită, infecții fungice, infecții, abces dentar	
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate</i>	-	-	Lipom	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	-	Neutropenie, anemie	Neutropenie febrilă, pancitopenie, granulocitopenie, trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică,	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	Mai puțin frecvente Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
			creștere a valorii 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 zaharat, hipokalemie, tulburări ale apetitului alimentar, malnutriție, hipertrigliceridemie	
<i>Tulburări psihice</i>	-	Insomnie, depresie	Confuzie, atac de panică, dispoziție depresivă, scădere a libido-ului	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	-	Cefalee, letargie, amețeli, parestezie, disgeuzie	Afazie, tulburări de memorie, ataxie, sincopă, tulburări de echilibru, tulburări senzoriale, neuropatie periferică	Leucoencefalopatie toxică (foarte rară)
<i>Tulburări oculare</i>	-	Creștere a secreției lacrimale, conjunctivită, iritație la nivelul ochilor	Reducerea acuității vizuale, diplopie	Stenoza ductului lacrimal (rară), tulburări corneene (rare), keratită (rară), keratită punctiformă (rară)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	-	-	Vertij, durere la nivelul urechilor	
<i>Tulburări cardiace</i>	-	-	Angină pectorală 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	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	Mai puțin frecvente Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
			arterială, peteșii, hipotensiune arterială, bufeuri, răcire a extremităților	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	-	Dispnee, epistaxis, tuse, rinoree	Embolism pulmonar, pneumotorax, hemoptizie, astm bronșic, dispnee de efort	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Diaree, vărsături, greață, stomatită, durere abdominală	Hemoragie gastro-intestinală, 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 tranzitorie, alopecie, eritem, xerodermie, prurit, hiperpigmentare cutanată, erupție cutanată maculară, descuamare a pielii, dermatită, tulburări de pigmentare, afecțiuni ale unghiilor	Vezi cuticule, ulcer cutanat, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, reacții de fotosensibilitate, eritem palmar, inflamație la nivelul feței, purpură, reactivarea sindromului postiradiere	Lupus eritematos cutanat (rar), reacții adverse cutanate severe cum sunt sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (foarte rare) (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	-	Durere la nivelul extremităților, dureri de spate, artralgi	Inflamație la nivelul articulațiilor, durere osoasă, durere facială, rigiditate musculo-scheletică,	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	Mai puțin frecvente Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
			slăbiciune musculară	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	-	-	Hidronefroză, incontinență urinară, hematurie, nicturie, creștere a creatininemiei	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	-	-	Hemoragie vaginală	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate, astenie	Febră, edem periferic, stare generală de rău, durere toracică noncardiacă	Edem, frisoane, sindrom pseudo-gripal, rigiditate, creștere a temperaturii corpului	

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

Capecitabina în terapie asociată:

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

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

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

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	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	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
		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, hipomagnezemie, hipocalcemie, hiperglicemie	
<i>Tulburări psihice</i>	-	Tulburări de somn, anxietate	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Parestezie, disestezie, neuropatie periferică, neuropatie periferică senzorială, disgeuzie, cefalee	Neurotoxicitate, tremor, nevralgie, reacție de hipersensibilitate, hipoestezie	
<i>Tulburări oculare</i>	Creșterea secreției lacrimale	Tulburări vizuale, xeroftalmie, durere la nivelul ochilor, tulburări ale vederii, vedere încețoșată	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	-	Tinitus, hipoacuzie	
<i>Tulburări cardiace</i>	-	Fibrilație atrială, ischemie miocardică/infarct miocardic	
<i>Tulburări vasculare</i>	Edem la nivelul 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	Sughiț, durere faringo-laringiană, disfonie	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Constipație, dispepsie	Hemoragie gastrointestinală superioară, ulcerație la nivelul cavității bucale, gastrită, meteorism abdominal, boală de reflux gastro-esofagian, durere la nivelul cavității bucale, disfagie, hemoragie rectală, durere la nivelul abdomenului inferior, disestezie orală,	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente Toate gradele	Frecvente Toate gradele	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
		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 și ale căilor urinare</i>	-	Hematurie, proteinurie, scădere a clearance-ului renal al creatininei, disurie	Insuficiență renală acută apărută ca o consecință a deshidratării (rară)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Febră, slăbiciune, ⁺ letargie, intoleranță la căldură	Inflamație a mucoaselor, durere la nivelul membrelor, durere, frisoane, durere toracică, sindrom pseudo-gripal, ⁺ 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, evaluarea frecvenței s-a bazat pe RA de toate gradele. Pentru termenii marcați cu un “+”, evaluarea 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 administrată 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% a SMP de toate gradele în studiile cu capecitabină administrată în monoterapie (conținând studiile de terapie adjuvantă în neoplasmul de colon, tratamentul neoplasmului colorectal metastazat și tratamentul neoplasmului mamar) iar în grupul la care s-a administrat asocierea capecitabină/docetaxel pentru tratamentul neoplasmului mamar metastazat a fost observată o frecvență de 63%. Pentru doza de capecitabină de 1000 mg/m² administrată 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% a SMP de toate gradele în cazul terapiei asociate cu capecitabină.

O meta-analiză a 14 studii clinice care a inclus date provenite de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme chimioterapice utilizate pentru multiple indicații (neoplasm de colon, neoplasm colorectal, neoplasm gastric sau neoplasm mamar) a arătat că SMP (de toate gradele) a apărut la 2066 (43%) pacienți după un timp mediu de 239 zile [ÎI 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 care a inclus date provenite 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 apariție a diareei: doză cumulativă scăzută de capecitabină (0,1*kg) și intensitate crescută a dozei relative în primele șase săptămâni.

Cardiotoxicitate (vezi pct. 4.4):

În plus față de RA descrise în tabelele 4 și 5, următoarele RAM, 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 studii clinice de fază II efectuate pentru indicațiile de neoplasm colorectal metastazat și neoplasm mamar metastazat): cardiomiopatie, insuficiență cardiacă, moarte subită și extrasistole ventriculare.

Encefalopatie:

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2):

O analiză a datelor de siguranță la pacienții cu vârstă ≥ 60 ani cărora li s-a administrat capecitabină în monoterapie și o analiză a pacienților tratați cu asocierea de capecitabină cu docetaxel, a arătat o creștere a incidenței 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 asocierea de capecitabină cu 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 care a inclus date provenite de la peste 4700 pacienți cărora li s-a administrat capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani) a fost semnificativ statistic asociată cu un risc crescut de dezvoltare a SMP și diaree și cu un risc scăzut de dezvoltare a neutropeniei.

Sex

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice care a inclus date provenite de la peste 4700 pacienți cărora li s-a administrat 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 apariție a SMP și diaree și cu un risc scăzut de apariție 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 (neoplasm colorectal) care prezentau insuficiență renală la includerea în studiu a arătat o creștere a incidenței 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% la pacienții cu insuficiență renală ușoară n=257, respectiv 54% la pacienții cu insuficiență renală moderată n=59) (vezi pct. 5.2). Pacienții cu disfuncție renală moderată prezintă o rată crescută a necesității de scădere dozei (44%), comparativ cu 33% la pacienții fără insuficiență renală și cu 32% la pacienții cu insuficiență renală ușoară precum și o creștere a incidenței retragerilor timpurii din tratament (21% în timpul primelor două cicluri), comparativ cu 5% la pacienții fără insuficiență renală și cu 8% la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Capecitabina este un carbamat de fluoropirimidină necitotoxic care, administrat oral, acționează ca un precursor al fracțiunii 5-fluorouracil (5-FU) citotoxice. Capecitabina este activată prin intermediul câtorva etape 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, de obicei într-o concentrație mică. În cazul modelelor de neoplasm xenogrefă umane, capecitabina a demonstrat un efect sinergic cu cel al docetaxelului, care poate fi în legătură cu creșterea concentrației timidin-fosforilazei determinată de docetaxel.

Există dovezi că metabolizarea 5-FU pe cale anabolică blochează reacția de metilare a acidului dezoxiuridilic în acid 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 un deficit de timidină, care provoacă creșterea 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.

Neoplasm colorectal și neoplasm de colon

Monoterapia cu capecitabină în tratamentul adjuvant al neoplasmului de colon

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

Terapia adjuvantă asociată în neoplasmul 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) ca tratament adjuvant la pacienții cu neoplasm de colon (studiul NO16968). În acest cadrul acestui studiu clinic, 944 de pacienți au fost repartizați prin randomizare în grupul de tratament cu capecitabină, administrată în cicluri cu durata de 3 săptămâni, timp de 24 de săptămâni (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 asocierii 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 valoare a 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 un RR de 0,87 (ÎI 95% = [0,72; 1,05]; p=0,1486), care echivalează cu scăderea cu 13% a riscului de deces. Rata SG la 5 ani a fost de 78% pentru XELOX, comparativ cu 74% pentru 5-FU/LV. Datele privind eficacitatea au fost obținute în urma monitorizării pentru un timp mediu de observație de 59 de luni pentru SG și de 57 de luni pentru DFS. Procentul pacienților care s-au retras din studiu din cauza evenimentelor adverse a fost mai mare în brațul de tratament cu XELOX utilizat în asociere (21%), comparativ cu brațul de tratament cu 5-FU/LV (9%) administrat în monoterapie la populația tip ITT.

Monoterapia cu capecitabină în neoplasmul 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 neoplasmului colorectal metastazat. În aceste studii 603 pacienți au fost repartizați prin randomizare în grupul de tratament 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 în grupul de tratament 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). Incidența totală a răspunsurilor obiective 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 neoplasmul colorectal față de asocierile terapeutice de primă linie.

Terapie asociată de primă linie în tratamentul neoplasmului 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 neoplasmul 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 NO16966 (mCRC)

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

În analiza comparativă generală a fost demonstrată non-inferioritatea brațului care conține XELOX, comparativ cu brațul care conține FOLFOX-4, exprimată în termenii supraviețuirii fără progresie, la populația de pacienți eligibili și populația în 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 cu asocierea FOLFOX-4 plus bevacizumab a fost o analiză exploratorie pre-specificată. În acest subgrup de tratament pentru analiza comparativă, asocierea XELOX plus bevacizumab a fost similară cu asocierea FOLFOX-4 plus bevacizumab, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (risc relativ 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. Totuși, analiza SFP în timpul tratamentului nu a confirmat rezultatele analizei privind SFP generală și SG: riscul relativ 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.

Tabel 7 Rezultatele principale privind eficacitatea pentru analiza non-inferiorității în cadrul studiului NO16966

ANALIZA PRIMARĂ			
	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (PPE*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (PPE*: N = 937; ITT**: N = 1017)	
Populație	Valoarea mediană a timpului până la producerea evenimentului (zile)		RR (Î 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PPE	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPE	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
1 AN SUPLIMENTAR DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la producerea evenimentului (zile)		RR (Î 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PPE	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametru: Supraviețuire globală			
PPE	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*PPE=populația de pacienți eligibili; **ITT=populația cu intenție de tratament

Într-un studiu de fază III, controlat, randomizat (CAIRO) a fost studiat efectul utilizării capecitabinei în doză inițială de 1000 mg/m² timp de 2 săptămâni, la intervale de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan pentru tratamentul de primă linie la pacienții cu neoplasm colorectal metastazat. Au fost randomizați 820 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), tratament de linia a treia cu asocierea capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) 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. În cazul tratamentului de primă linie cu capecitabină utilizată în monoterapie, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie pentru populația în intenție de tratament a fost de 5,8 luni (Î 95% 5,1 - 6,2 luni) iar pentru XELIRI a fost de 7,8 luni (Î 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.

Montagnani 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; Î 95%, 0,62-0,95; $P < 0,01$), datorată parțial toleranței scăzute la schemele de tratament XELIRI utilizate.

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

Datele provenite dintr-o analiză provizorie a unui studiu de fază II controlat, randomizat, multicentric (AIO KRK 0604) susțin utilizarea capecitabinei în doză inițială de 800 mg/m² timp de 2 săptămâni, administrată la interval de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan și bevacizumab, pentru tratamentul de primă linie la pacienții cu neoplasm colorectal metastazat. 120 de pacienți au fost repartizați prin

randomizare pentru a li se administra tratament XELIRI modificat, cu capecitabină (800 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), irinotecan (200 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, în ziua 1, la intervale de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durata de 30 până la 90 minute, în ziua 1 la intervale de 3 săptămâni); 127 de pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru a li se administra tratament cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 2 ore, în ziua 1, la intervale de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durata de 30 până la 90 minute, în ziua 1 la intervale 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 (ITT: N=127)</i>	<i>XELIRI modificat + bevacizumab (ITT: N= 120)</i>	<i>Risc relativ Î 95% Valoare p</i>
Supraviețuire fără progresie a bolii după 6 luni			
<i>ITT</i>	76%	84%	
<i>Î 95%</i>	69 - 84%	77 - 90%	
Valoare mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii			
<i>ITT</i>	10,4 luni	12,1 luni	0,93
<i>Î 95%</i>	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 <i>p=0,30</i>
Valoare mediană a supraviețuirii generale			
<i>ITT</i>	24,4 luni	25,5 luni	0,90
<i>Î 95%</i>	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 <i>p=0,45</i>

Terapie asociată în tratamentul de linia a doua în neoplasmul 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 neoplasmul 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 fluoropirimidină ca terapie de primă linie, au fost repartizați prin randomizare pentru tratament cu XELOX sau FOLFOX-4. Pentru schema de administrare a XELOX sau FOLFOX-4 (fără asociere 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 în 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 pentru evaluarea non-inferiorității - studiul NO16967

ANALIZA PRIMARĂ			
	XELOX (PdP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PdP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Populație	Valoarea mediană a timpului până la producerea evenimentului (zile)		RR Î95%
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PdP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83;

			1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
6 LUNI SUPLIMENTARE DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la producerea evenimentului (zile)		RR Î95%
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PdP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PdP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PdP=populația din protocol; **ITT=populație cu intenție de tratament

Neoplasm gastric în stadiu avansat:

Datele dintr-un studiu clinic controlat, de fază III, multicentric, randomizat, efectuat la pacienții cu neoplasm gastric în stadiu avansat susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul de primă linie la pacienții cu neoplasm gastric în stadiu 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 a bolii în analiza per protocol (risc relativ 0,81; Î 95% 0,63-1,04). Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie a fost de 5,6 luni (capecitabină +cisplatină) comparativ cu 5,0 luni (5-FU+cisplatină). Riscul relativ pentru durata supraviețuirii (supraviețuirea generală) a fost similar cu riscul relativ pentru supraviețuirea fără progresie (risc relativ 0,85; Î 95% 0,64-1,13). Durata mediană a supraviețuirii a fost de 10,5 luni (capecitabină +cisplatină) comparativ cu 9,3 luni (5-FU+cisplatină).

Datele provenite dintr-un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, ce compară capecitabina cu 5-FU și oxaliplatină cu cisplatină la pacienții cu neoplasm gastric în stadiu avansat susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul de primă linie la pacienții cu neoplasm gastric în stadiu avansat (REAL-2).

În acest studiu, 1002 pacienți au fost repartizați prin randomizare, după o schemă factorială 2x2, într-unul din următoarele 4 brațe:

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

În populația per protocol, analizele primare privind eficacitatea au demonstrat o non-inferioritate a supraviețuirii generale pentru schemele terapeutice cu capecitabină comparativ cu schemele terapeutice cu 5-FU (risc relativ 0,86; ÎI 95% 0,75 - 0,99) și pentru schemele terapeutice cu oxaliplatină comparativ cu schemele terapeutice cu cisplatină (risc relativ 0,92; ÎI 95% 0,80 - 1,05). Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 10,9 luni pentru schemele terapeutice cu capecitabină și de 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.

De asemenea, capecitabina a fost administrată în asociere cu oxaliplatină pentru tratamentul pacienților cu neoplasm gastric în stadiu avansat. Studiile efectuate cu capecitabină administrată în monoterapie au arătat că capecitabina are eficacitate în neoplasmul gastric în stadiu avansat.

Neoplasm de colon, neoplasm colorectal și neoplasm gastric în stadiu avansat: meta-analiză

O meta-analiză efectuată pentru șase studii clinice (studiile SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) susțin înlocuirea 5-FU cu capecitabina, administrată în monoterapie și în terapie asociată în neoplasmul gastro-intestinal. Analiza completă include 3097 pacienți cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și 3074 pacienți cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin 5-FU.

Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală a fost de 703 zile (ÎI 95%: 671; 745) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și de 683 zile (ÎI 95%: 646; 715) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin 5-FU. Riscul relativ pentru supraviețuirea generală a fost de 0,94 (ÎI 95%: 0,89; 1,00, p=0,0489), ceea ce arată că schemele terapeutice care conțin capecitabină sunt non-inferioare schemelor terapeutice care conțin 5-FU.

Neoplasm mamar

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

Datele provenite dintr-un studiu controlat, de fază III, multicentric, randomizat susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților cu neoplasm mamar local avansat sau metastazat după eșecul chimioterapiei citotoxice, incluzând o antraciclină. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizați în grupul de 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 în grupul de 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 cu terapie asociată capecitabină + docetaxel (p=0,0126). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 442 zile (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 352 zile (docetaxel în monoterapie). Incidența totală a răspunsurilor obiective 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 cu terapie asociată capecitabină + docetaxel (p<0,0001). Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii 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 la pacienții la care nu este indicată terapia cu antracicline

Datele provenite din două studii clinice multicentrice, de fază II, susțin utilizarea monoterapiei cu capecitabină pentru tratamentul pacienților, după eșecul chimioterapiei cu taxani și antracicline sau la pacienții 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).

Incidența totală a răspunsurilor obiective (evaluarea investigatorului) a fost de 20% (la primul studiu) și de 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, care a cuprins date provenind de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme chimioterapice utilizate în multiple indicații (neoplasm de colon, neoplasm colorectal, neoplasm gastric sau neoplasm 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 a fost de 1100 zile (ÎI 95% 1007;1200), comparativ cu 691zile (ÎI 95% 638; 754), cu un risc relativ de 0,61 (ÎI 95% 0,56; 0,66).

Copii și adolescenți:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica capecitabinei a fost evaluată pentru un interval doze de 502-3514 mg/m² și zi. Parametrii capecitabinei, 5'-dezoxi-5-fluorocitidinei (5'-DFCR) și ai 5'-dezoxi-5-fluorouridinei (5'-DFUR), măsurați 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 plasmatiche 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 plasmatiche 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·ora/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, de obicei în cantități mici. Biotransformările enzimatică secvențiale ale capecitabinei la 5-FU realizează concentrații mai mari ale acestuia în țesuturile 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 neoplasm colorectal, raportul dintre concentrația 5-FU în tumorile colorectale, față de țesuturile adiacente, a fost de 3,2 (valori cuprinse într-un interval de la 0,9 la 8,0). Raportul dintre concentrația 5-FU în tumoră și plasmă este de 21,4 (valori cuprinse 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 (valori cuprinse 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. Studiile 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. Deficitul de DPD poate duce la creșterea toxicității capecitabinei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Eliminare

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

Terapia asociată

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

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a fost realizată la 505 pacienți cu neoplasm colorectal tratați cu capecitabină în 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 sex, prezența sau absența metastazelor hepatice la inițierea tratamentului, indicele de performanță Karnofsky, bilirubina totală, albumina serică, ASAT și ALAT.

Pacienți cu insuficiență hepatică indusă de metastazele hepatice

Un studiu farmacocinetic efectuat la pacienți cu neoplasm care prezintă insuficiență hepatică ușoară până la moderată indusă de metastazele hepatice, a arătat că biodisponibilitatea capecitabinei și expunerea la 5-FU pot crește, comparativ 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 neoplasm 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 la 50%) și la FBAL (ASC crește cu 114% la o scădere a clearance-ului creatininei la 50%). FBAL este un metabolit fără activitate antiproliferativă.

Vârșnici

Conform unei analize farmacocinetice efectuate la o populație care a inclus pacienți cu vârste variind într-un interval larg (27 până la 86 ani), dintre care 234 (46%) având 65 ani sau peste, 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%). Acest lucru este determinat, probabil, de modificarea funcției renale.

Factori dependenți de rasă

După administrarea orală a 825 mg/m² capecitabină de două ori pe zi timp de 14 zile, pacienții japonezi (n=18) au prezentat C_{max} cu aproximativ 36% mai mică și ASC cu aproximativ 24% mai mică 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 maimuțe *cynomolgus* și șoareci a produs efecte toxice tipice pentru fluoropirimidine la nivelul tractului gastro-intestinal, țesutului limfatic și hematopoietic. Aceste fenomene toxice au fost reversibile. La administrarea de capecitabină s-a observat, de asemenea, o toxicitate cutanată, caracterizată prin modificări degenerative/regresive. Capecitabina nu a fost toxică pentru ficat și SNC. Ca urmare a administrării intravenoase de capecitabină (100 mg/kg) la maimuțele *cynomolgus*, s-a constatat o toxicitate cardiovasculară (de exemplu prelungire a intervalelor PR și QT); aceasta nu se manifestă la administrarea orală repetată (1379 mg/m² și zi).

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

În studiile standard privind fertilitatea, 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 studiile de embriotoxicitate și teratogenitate efectuate la șoarece s-a observat o creștere a resorbției fetale și a teratogenității, dependente de doză. La maimuță s-au produs avorturi spontane și moarte a embrionului la doze mari, dar nu s-a produs teratogenitate.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică
Celuloză microcristalină
Hipromeloză 5 cP
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 5 cP
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Macrogol 400
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 se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al și PVC-PE-PVdC/Al
120 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamente citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10211/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Decembrie 2012
Reînnoirea autorizației – Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020