

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Capecitabina Sandoz 150 mg compresse rivestite con film  
Capecitabina Sandoz 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capecitabina Sandoz 150 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di capecitabina

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 13,8 mg lattosio monoidrato.

Capecitabina Sandoz 500 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di capecitabina

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 46,0 mg lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Capecitabina Sandoz 150 mg compresse rivestite con film  
Compressa rivestita con film di colore rosa chiaro e di forma ovale modificata (5,5 x 11,0 mm), recante la marcatura "150" su un lato.

Capecitabina Sandoz 500 mg compresse rivestite con film  
Compressa rivestita con film di colore rosa e di forma ovale modificata (8,4 x 16,0 mm), recante la marcatura "500" su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Capecitabina Sandoz è indicata nella terapia adiuvante di pazienti sottoposti a chirurgia per tumore del colon di stadio III (stadio C di Dukes - vedere paragrafo 5.1).

NL-H-2458-001-002-DC

Capecitabina Sandoz è indicata nel trattamento del tumore metastatico del colon-retto (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina Sandoz è indicata nel trattamento di prima linea del tumore gastrico in stadio avanzato, in associazione a un regime a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

In associazione con docetaxel (vedere paragrafo 5.1), Capecitabina Sandoz è indicata nel trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico in seguito al fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina. Capecitabina Sandoz è altresì indicata come monoterapia nel trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico in seguito al fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o di **pazienti** per le quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Capecitabina Sandoz deve essere prescritta esclusivamente da un medico qualificato, esperto nell'uso di prodotti medicinali antineoplastici. Per tutti i pazienti si raccomanda un attento monitoraggio nel corso del primo ciclo di trattamento.

Se si osserva una progressione della malattia o una tossicità intollerabile il trattamento deve essere interrotto. Le tabelle 1 e 2 riportano rispettivamente i calcoli delle dosi standard e di quelle ridotte in base alla superficie corporea per i dosaggi iniziali di capecitabina da 1250 mg/m<sup>2</sup> e 1000 mg/m<sup>2</sup>.

##### Posologia

Posologia raccomandata (vedere paragrafo 5.1)

##### Monoterapia

###### *Tumore del colon, del colon-retto e della mammella*

Se somministrata in monoterapia, il dosaggio iniziale raccomandato di Capecitabina Sandoz nel trattamento adiuvante del tumore del colon, nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico o del tumore della mammella localmente avanzato o metastatico è di 1250 mg/m<sup>2</sup>, somministrati due volte al giorno (al mattino e alla sera; equivalente a un dosaggio totale giornaliero di 2500 mg/m<sup>2</sup>) per 14 giorni, seguiti da un periodo di intervallo di 7 giorni. Si raccomanda il proseguimento della terapia adiuvante nei pazienti con tumore del colon di stadio III per un totale di 6 mesi.

### Terapia di associazione

#### *Tumore del colon, del colon-retto e gastrico*

Nel trattamento di associazione la dose iniziale raccomandata di Capecitabina Sandoz deve essere ridotta a 800-1000 mg/m<sup>2</sup> quando viene somministrata due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di intervallo di 7 giorni, oppure ridotta a 625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno quando viene somministrata in modo continuativo (vedere paragrafo 5.1).

In associazione a irinotecan, la dose iniziale consigliata è 800 mg/m<sup>2</sup> se somministrata due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo in associazione con irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1. L'inclusione di bevacizumab in un regime di associazione non ha alcun effetto sulla dose iniziale di Capecitabina Sandoz. Nei pazienti che ricevono l'associazione Capecitabina Sandoz più cisplatino, prima della somministrazione di cisplatino si deve effettuare una pre-medicazione, allo scopo di mantenere un'adeguata idratazione, e un trattamento antiemetico, secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cisplatino.

Nei pazienti che ricevono l'associazione Capecitabina Sandoz più oxaliplatino si raccomanda di effettuare una pre-medicazione con antiemetici, secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di oxaliplatino.

Nei pazienti affetti da tumore del colon in stadio III si raccomanda un trattamento adiuvante della durata di 6 mesi.

#### *Tumore della mammella*

In associazione con docetaxel, la dose iniziale raccomandata di Capecitabina Sandoz nel trattamento del tumore mammario metastatico è di 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di intervallo di 7 giorni, in combinazione con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> per infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane. Nelle pazienti in trattamento con l'associazione Capecitabina Sandoz più docetaxel, prima della somministrazione di docetaxel si deve effettuare una pre-medicazione con un corticosteroide orale, come desametasone, secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di docetaxel.

### Calcolo del dosaggio di Capecitabina Sandoz

Tabella 1 Calcolo delle dosi standard e ridotte in base alla superficie corporea per una dose iniziale di Capecitabina Sandoz di 1250 mg/m<sup>2</sup>

Dosaggio di 1250 mg/m <sup>2</sup> (due volte al giorno)					
	Dosaggio pieno	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna assunzione (da somministrare al mattino e alla sera)		Dosaggio ridotto (75%)	Dosaggio ridotto (50%)
	1250 mg/m <sup>2</sup>			950 mg/m <sup>2</sup>	625 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose per ogni somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per ogni somministrazione (mg)	Dose per ogni somministrazione (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

Tabella 2 Calcolo delle dosi standard e ridotte in base alla superficie corporea per una dose iniziale di Capecitabina Sandoz di 1000 mg/m<sup>2</sup>

Dosaggio di 1000 mg/m <sup>2</sup> (due volte al giorno)					
	Dosaggio pieno 1000 mg/m <sup>2</sup>	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna assunzione (da somministrare al mattino e alla sera)		Dose ridotta (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Dose ridotta (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose per ogni somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per ogni somministrazione (mg)	Dose per ogni somministrazione (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

Aggiustamenti posologici in corso di trattamento

*Generale*

La tossicità causata dalla somministrazione di Capecitabina Sandoz può essere gestita con un trattamento sintomatico e/o con l'aggiustamento del dosaggio (interruzione del trattamento o riduzione della dose). Una volta ridotta, la dose non deve essere più aumentata in seguito. Nel caso di forme di tossicità che, a giudizio del medico, hanno scarse probabilità di diventare gravi o pericolose per la vita (come alopecia, alterazione

del gusto e alterazioni delle unghie), il trattamento può essere continuato alla stessa dose senza alcuna riduzione o interruzione. I pazienti che assumono Capecitabina Sandoz devono essere informati della necessità di interrompere immediatamente il trattamento se si verifica una tossicità di grado moderato o grave. Le dosi di Capecitabina Sandoz omesse a causa della tossicità non vanno sostituite. La tabella seguente riporta gli aggiustamenti di dosaggio raccomandati in caso di tossicità.

Tabella 3 Schema di riduzione del dosaggio di Capecitabina Sandoz (Ciclo di 3 Settimane o Trattamento Continuo)

<b>Gradi di tossicità*</b>	<b>Aggiustamenti della dose durante un ciclo di trattamento</b>	<b>Aggiustamento della dose per il ciclo successivo (% del dosaggio iniziale)</b>
● <i>Grado 1</i>	Mantenere il livello della dose	Mantenere il livello della dose
● <i>Grado 2</i>		
- 1 <sup>a</sup> comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	100%
- 2 <sup>a</sup> comparsa		75%
- 3 <sup>a</sup> comparsa		50%
- 4 <sup>a</sup> comparsa	Interruzione permanente del trattamento	Non applicabile
● <i>Grado 3</i>		
- 1 <sup>a</sup> comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	75%
- 2 <sup>a</sup> comparsa		50%
- 3 <sup>a</sup> comparsa	Interruzione permanente del trattamento	Non applicabile
● <i>Grado 4</i>		
- 1 <sup>a</sup> comparsa	Interruzione permanente <i>oppure</i> se il medico ritiene che la continuazione del trattamento rappresenti un vantaggio reale per il paziente, interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	50%
- 2 <sup>a</sup> comparsa	Interruzione permanente	Non applicabile

\*Secondo i Criteri Comuni di Tossicità (versione 1) del National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) o i Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi

(CTCAE) del Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versione 3.0. Per la sindrome mano-piede e l'iperbilirubinemia vedere paragrafo 4.4.

### *Ematologia*

I pazienti con conte dei neutrofili al basale  $<1,5 \times 10^9/l$  e/o conta piastrinica  $<100 \times 10^9/l$  non devono essere trattati con capecitabina. Nel caso in cui eventuali esami di laboratorio non pianificati durante un ciclo di trattamento mostrino che la conta dei neutrofili scende sotto un valore di  $1,0 \times 10^9/L$  o che la conta piastrinica scende sotto un valore di  $75 \times 10^9/L$ , il trattamento con Capecitabina Sandoz deve essere interrotto.

### *Aggiustamenti posologici dovuti a tossicità quando capecitabina viene utilizzata come ciclo di 3 settimane in associazione ad altri prodotti medicinali*

Gli aggiustamenti posologici dovuti a tossicità quando capecitabina viene utilizzata come ciclo di 3 settimane in associazione ad altri prodotti medicinali devono essere effettuati secondo le indicazioni della tabella 3 (sopra) per Capecitabina Sandoz e secondo le indicazioni del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'altro (o degli altri) prodotto/i medicinale/i.

All'inizio del ciclo di terapia, se è indicato un ritardo del trattamento sia per capecitabina sia per l'altro (gli altri) prodotto/i medicinale/i, la somministrazione di tutte le terapie deve essere posticipata fino al raggiungimento delle condizioni adatte alla ripresa dell'assunzione di tutti i prodotti medicinali.

Durante un ciclo di trattamento, per quanto riguarda le tossicità considerate dal medico non correlate a capecitabina, il trattamento con Capecitabina Sandoz deve essere proseguito e la dose dell'altro prodotto medicinale aggiustata in base alle relative Informazioni di Prescrizione.

Se l'altro (gli altri) prodotto/i medicinale/i deve essere interrotto definitivamente, il trattamento con Capecitabina Sandoz può essere ripreso una volta che siano stati soddisfatti i requisiti necessari alla sua reintroduzione.

Questa raccomandazione si applica a tutte le indicazioni e a tutte le popolazioni speciali.

### *Aggiustamenti posologici dovuti a tossicità quando capecitabina viene utilizzata ininterrottamente in associazione ad altri prodotti medicinali*

Gli aggiustamenti posologici dovuti a tossicità quando capecitabina viene utilizzata ininterrottamente in associazione ad altri prodotti medicinali devono essere effettuati secondo le indicazioni della tabella 3 (sopra) per Capecitabina Sandoz e secondo le indicazioni del relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'altro (o degli altri) prodotto/i medicinale/i.

### *Aggiustamenti posologici per le popolazioni speciali di pazienti*

#### *Insufficienza epatica*

I dati sulla sicurezza ed efficacia nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non sono sufficienti per poter raccomandare aggiustamenti posologici. Non sono

disponibili informazioni relative alla compromissione della funzionalità epatica dovuta a cirrosi o a epatite.

#### *Insufficienza renale*

Capecitabina Sandoz è controindicata nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min [Cockcroft e Gault] al basale). L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min al basale) è maggiore rispetto alla popolazione complessiva. Nei pazienti con compromissione renale moderata al basale si raccomanda una riduzione al 75% per una dose iniziale di 1250 mg/m<sup>2</sup>. Nei pazienti con compromissione renale moderata al basale non è invece necessaria alcuna riduzione del dosaggio per una dose iniziale di 1000 mg/m<sup>2</sup>. Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 51-80 ml/min al basale) non si raccomanda alcun aggiustamento della dose iniziale. Si raccomandano un attento monitoraggio e l'interruzione immediata del trattamento se il paziente sviluppa un evento avverso di grado 2, 3 o 4 durante il trattamento: i successivi aggiustamenti posologici sono descritti nella tabella 3 (sopra). Se in corso di trattamento la clearance della creatinina calcolata scende sotto i 30 ml/min, l'assunzione di Capecitabina Sandoz deve essere interrotta. Queste raccomandazioni posologiche in caso di compromissione della funzionalità renale si applicano sia alla monoterapia sia all'uso in associazione (vedere anche il paragrafo "Pazienti anziani", di seguito).

#### *Pazienti anziani*

Durante l'utilizzo di Capecitabina Sandoz in monoterapia non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale. Tuttavia i pazienti di età  $\geq 60$  anni hanno manifestato reazioni avverse di grado 3 o 4 correlate al trattamento con maggiore frequenza rispetto ai soggetti più giovani.

Quando Capecitabina Sandoz è stata usata in associazione con altri prodotti medicinali, rispetto ai pazienti più giovani i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) hanno manifestato un maggior numero di reazioni avverse al farmaco di grado 3 e 4, comprese quelle che hanno determinato l'interruzione del trattamento. Si consiglia un attento monitoraggio dei pazienti di età  $\geq 60$  anni.

- *In associazione con docetaxel*: nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni è stato osservato un aumento dell'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 correlate al trattamento e di reazioni avverse gravi correlate al trattamento (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda un dosaggio iniziale di capecitabina ridotto al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno) nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni. Se non si osserva tossicità nei pazienti di età  $\geq 60$  anni trattati con una dose iniziale ridotta di capecitabina in associazione a docetaxel, il dosaggio di Capecitabina Sandoz può essere cautamente aumentato a 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Capecitabina Sandoz nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del tumore del colon, del colon-retto, dello stomaco e della mammella.

### Modo di somministrazione

Le compresse di Capecitabina Sandoz devono essere deglutite con acqua entro i 30 minuti successivi a un pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

- Anamnesi di reazioni gravi e impreviste alla terapia con fluoropirimidine
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a fluorouracile
- Pazienti con carenza nota di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (vedere paragrafo 4.4)
- Durante la gravidanza e l'allattamento
- Pazienti con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia in forma grave
- Pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica
- Pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina sotto i 30 ml/min)
- Trattamento con sorivudina o suoi analoghi chimicamente correlati, come brivudina (vedere paragrafo 4.5)
- Se esistono controindicazioni a uno qualsiasi dei prodotti medicinali **usati** nel regime di associazione, tale prodotto medicinale non deve essere utilizzato.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*Le tossicità che limitano il dosaggio* comprendono diarrea, dolore addominale, nausea, stomatite e sindrome mano-piede (reazione cutanea mano-piede, eritrodisestesia palmo-plantare). Per la maggior parte le reazioni avverse sono reversibili e non richiedono l'interruzione permanente della terapia, anche se può essere necessario effettuare una sospensione o una riduzione dei dosaggi.

*Diarrea.* I pazienti con diarrea grave devono essere attentamente monitorati e, in caso di disidratazione, devono ricevere liquidi ed elettroliti. Può essere somministrato un trattamento antidiarroico standard (per esempio loperamide). Secondo i Criteri Comuni di Tossicità del NCIC, si definisce diarrea di grado 2 un incremento da 4 fino a 6 scariche al giorno o evacuazioni notturne, diarrea di grado 3 un incremento da 7 fino a 9 evacuazioni al giorno o incontinenza e malassorbimento. La diarrea di grado 4 è definita come un incremento di  $\geq 10$  evacuazioni al giorno o diarrea gravemente emorragica o necessità di supporto parenterale. Se necessario, si deve effettuare una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

*Disidratazione.* La disidratazione deve essere prevenuta o corretta non appena insorge. I pazienti con anoressia, astenia, nausea, vomito o diarrea possono rapidamente diventare disidratati. La disidratazione può causare insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con compromissione della funzione renale pre-esistente, o quando capecitabina



viene somministrata in concomitanza con medicinali nefrotossici noti. L'insufficienza renale acuta secondaria alla disidratazione potrebbe potenzialmente essere fatale. Se si verifica disidratazione di grado 2 (o superiore), il trattamento con capecitabina deve essere immediatamente interrotto e la disidratazione corretta. Il trattamento non deve essere ripreso finché il paziente non è stato reidratato e qualsiasi causa precipitante non è stata corretta o controllata. Si devono effettuare aggiustamenti posologici per l'evento avverso precipitante, a seconda delle necessità (vedere paragrafo 4.2).

*Sindrome mano-piede* (nota anche come reazione cutanea mano-piede o eritrodismetria palmo-plantare o eritema acrale indotto da chemioterapia). La sindrome mano-piede di grado 1 è definita come intorpidimento, disestesia/parestesia, formicolio, gonfiore, edema o eritema indolore alle mani e/o ai piedi e/o fastidio che tuttavia non impedisce il normale svolgimento delle attività del paziente.

La sindrome mano-piede di grado 2 è definita come eritema e gonfiore doloroso delle mani e/o dei piedi e/o fastidio che compromette le attività quotidiane del paziente.

La sindrome mano-piede di grado 3 è definita come desquamazione umida, ulcerazione, formazione di vesciche e forti dolori alle mani e/o ai piedi e/o grave fastidio che impedisce al paziente di svolgere il suo lavoro o le altre attività quotidiane. Se insorge una sindrome mano-piede di grado 2 o 3, la somministrazione di capecitabina deve essere interrotta finché l'evento non si risolve o la sua intensità non diminuisce al grado 1. Dopo una sindrome mano-piede di grado 3, i successivi dosaggi di capecitabina devono essere ridotti. Quando capecitabina e cisplatino vengono utilizzati in associazione, l'uso della vitamina B6 (piridossina) non è raccomandato per il trattamento sintomatico o di profilassi secondaria della sindrome mano-piede, poiché secondo alcuni casi pubblicati può ridurre l'efficacia di cisplatino.

È stato evidenziato che dexpanthenolo è efficace per la sindrome mano-piede per la profilassi nei pazienti trattati con capecitabina.

*Cardiotossicità.* La terapia con fluoropirimidine è stata associata a cardiotossicità, la quale include infarto miocardico, angina, disritmia, shock cardiogeno, morte improvvisa e alterazioni elettrocardiografiche (compresi casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT). Queste reazioni avverse possono verificarsi con maggiore frequenza nei pazienti con precedente anamnesi di malattia dell'arteria coronarica. Nei pazienti trattati con capecitabina sono stati segnalati aritmie cardiache (che comprendono fibrillazione ventricolare, torsioni di punta e bradicardia), angina pectoris, infarto miocardico, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia. Nei pazienti con anamnesi significativa di cardiopatia, aritmia e angina pectoris si deve prestare particolare cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Ipo- o ipercalcemia.* In corso di trattamento con capecitabina è stata riportata ipo- o ipercalcemia. Si richiede cautela nel trattamento dei pazienti con ipo- o ipercalcemia pre-esistente (vedere paragrafo 4.8).

*Malattia del sistema nervoso centrale o periferico.* Nei pazienti affetti da malattie del sistema nervoso centrale o periferico, come metastasi cerebrale o neuropatia, si deve esercitare particolare cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Diabete mellito o disturbi elettrolitici.* Si richiede cautela nel trattamento di pazienti con diabete mellito o disturbi elettrolitici, poiché questi disturbi possono aggravarsi durante il trattamento con capecitabina.

*Anticoagulanti cumarino-derivati.* In uno studio di interazione condotto con la somministrazione di warfarina a dose singola si è verificato un significativo incremento dell'AUC media (+57%) di S-warfarina. Questi risultati suggeriscono un'interazione, probabilmente dovuta a un'inibizione del sistema enzimatico del citocromo P450 2C9 da parte di capecitabina. Nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con capecitabina e anticoagulanti orali cumarino-derivati si deve monitorare strettamente la risposta anticoagulante (INR o tempo di protrombina) e il dosaggio dell'anticoagulante deve essere aggiustato di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

*Insufficienza epatica.* In assenza di dati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, l'utilizzo di capecitabina deve essere attentamente monitorato nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata, a prescindere dalla presenza o meno di metastasi del fegato. La somministrazione di capecitabina deve essere interrotta se si verificano aumenti correlati al trattamento della bilirubina  $>3,0 \times \text{LSN}$  o aumenti correlati al trattamento delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST)  $>2,5 \times \text{LSN}$ . Il trattamento con capecitabina in monoterapia può essere ripreso quando la bilirubina si riduce a  $\leq 3,0 \times \text{LSN}$  o le aminotransferasi epatiche si riducono a  $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ .

*Insufficienza renale.* L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) è maggiore rispetto alla popolazione complessiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

*Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).* In casi rari una grave e imprevista tossicità (per esempio stomatite, diarrea, neutropenia e neurotossicità) associata al 5-FU è stata attribuita a un deficit dell'attività della DPD. Non si può pertanto escludere una correlazione tra la diminuzione dei livelli di DPD e l'aumento degli effetti tossici potenzialmente fatali del 5-FU.

I pazienti con noto deficit di DPD non devono essere trattati con capecitabina (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con deficit di DPD non riconosciuto trattati con capecitabina possono insorgere tossicità pericolose per la vita, che si manifestano come sovradosaggio acuto (vedere paragrafo 4.9). In caso di tossicità acuta di grado 2-4, il trattamento deve essere interrotto immediatamente, fino alla risoluzione della tossicità osservata. Si deve considerare anche la possibilità di una sospensione permanente, sulla base della valutazione clinica dell'insorgenza, della durata e della gravità delle tossicità osservate.

*Complicanze oftalmologiche:* I pazienti devono essere attentamente monitorati per complicanze oftalmologiche come cheratite e disturbi corneali, soprattutto se hanno una precedente storia di disturbi agli occhi. Il trattamento dei disturbi oculari deve essere iniziato in maniera clinicamente appropriata.

*Reazioni cutanee gravi:* Capecitabina Sandoz può indurre reazioni cutanee gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Nei pazienti che manifestano una reazione cutanea grave durante il trattamento con Capecitabina Sandoz, si deve procedere all'interruzione permanente di questo medicinale.

Poiché questo medicinale contiene lattosio anidro come eccipiente, i pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit dell'enzima Lapp lattasi e malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere tale medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### Interazioni con altri prodotti medicinali

*Substrati del citocromo P-450 2C9:* a esclusione di warfarina, non sono stati condotti studi formali di interazione farmaco-farmaco tra capecitabina e altri substrati del CYP2C9. È necessario prestare particolare attenzione quando capecitabina viene somministrata in concomitanza con substrati del 2C9 (per esempio fenitoina). Vedere anche l'interazione con gli anticoagulanti cumarino-derivati i sotto riportata, e paragrafo 4.4.

*Anticoagulanti cumarino derivati :* nei pazienti trattati contemporaneamente con capecitabina e anticoagulanti cumarino-derivati, come warfarina e fenprocumone, sono state riportate alterazioni dei parametri della coagulazione e/o emorragie. Tali reazioni si sono verificate entro diversi giorni e fino a diversi mesi dall'inizio della terapia con capecitabina e, in alcuni casi, entro un mese dall'interruzione della terapia con capecitabina. In uno studio clinico di interazione farmacocinetica, dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg di warfarina il trattamento con capecitabina ha incrementato l'AUC di S-warfarina del 57%, con un aumento del 91% del valore di INR. Poiché il metabolismo di R-warfarina non è stato coinvolto, questi risultati suggeriscono che capecitabina regola verso il basso l'isoenzima 2C9 ma non ha alcun effetto sugli isoenzimi 1A2 e 3A4. I pazienti che assumono anticoagulanti cumarino-derivati insieme a capecitabina devono essere monitorati regolarmente per eventuali alterazioni dei parametri della coagulazione (PT o INR) e il dosaggio degli anticoagulanti deve essere aggiustato di conseguenza.

*Fenitoina:* durante l'uso concomitante di capecitabina e fenitoina sono stati riportati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, in singoli casi con conseguenti sintomi da intossicazione da fenitoina. I pazienti che assumono fenitoina in concomitanza

con capecitabina devono essere monitorati regolarmente per eventuali incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

*Acido folinico/ acido folico*: uno studio sull'associazione di capecitabina e acido folinico ha indicato che l'acido folinico non ha effetti significativi sulla farmacocinetica di capecitabina e dei suoi metaboliti. Tuttavia l'acido folinico esercita un effetto sulla farmacodinamica di capecitabina, la cui tossicità può risultare incrementata dall'acido folinico: la dose massima tollerata (DMT) di capecitabina da sola nell'ambito di un regime intermittente è di 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, mentre quando capecitabina viene associata all'acido folinico (30 mg po due volte al giorno) la dose massima tollerata è di soli 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno. La potenziale tossicità può essere rilevante quando si passa da 5-FU / LV ad un regime con capecitabina. Questo può anche essere pertinente con supplementazione di acido folico per la carenza di folati a causa della somiglianza tra l'acido folinico e acido folico.

*Sorivudina e analoghi*: è stata descritta un'interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa tra sorivudina e 5-FU, risultante dall'inibizione della diidropirimidina deidrogenasi da parte di sorivudina. Questa interazione, che provoca un aumento della tossicità da fluoropirimidine, è potenzialmente fatale. Per questa ragione capecitabina non deve essere somministrata in concomitanza con sorivudina o con i suoi analoghi chimicamente correlati, come brivudina (vedere paragrafo 4.3). È necessario osservare un intervallo di almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con sorivudina o con i suoi analoghi chimicamente correlati, come brivudina, e l'inizio della terapia con capecitabina.

*Antiacidi*: è stato studiato l'effetto di un antiacido contenente idrossido di alluminio e idrossido di magnesio sulla farmacocinetica di capecitabina. Si è verificato un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di capecitabina e di un metabolita (5'-DFCR); non si è verificato alcun effetto sui 3 metaboliti principali (5'-DFUR, 5-FU e FBAL).

*Allopurinolo*: sono state osservate interazioni del 5-FU con allopurinolo, con possibile diminuzione dell'efficacia del 5-FU. L'uso concomitante di allopurinolo e capecitabina deve essere evitato.

*Interferone alfa*: la DMT (dose massima tollerata) di capecitabina è stata di 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno quando assunta in associazione con interferone alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> al giorno), rispetto ai 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno quando capecitabina è stata somministrata da sola.

*Radioterapia*: la DMT (dose massima tollerata) di capecitabina in monoterapia nell'ambito del regime intermittente è di 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, mentre quando capecitabina viene combinata con la radioterapia per il tumore del retto la DMT è di 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, adottando un regime sia a somministrazione continua sia a somministrazione giornaliera da lunedì a venerdì nell'ambito di un ciclo di trattamento radioterapico di 6 settimane.

*Oxaliplatino*: quando capecitabina è stata somministrata in associazione a oxaliplatino o in associazione a oxaliplatino e bevacizumab non si è verificata alcuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione a capecitabina o ai suoi metaboliti, al platino libero o al platino totale.

*Bevacizumab*: in presenza di oxaliplatino non si è verificato alcun effetto clinicamente significativo di bevacizumab sui parametri farmacocinetici di capecitabina o dei suoi metaboliti.

#### Interazioni con il cibo

In tutti gli studi clinici ai pazienti è stato indicato di assumere capecitabina entro i 30 minuti successivi a un pasto. Poiché gli attuali dati relativi alla sicurezza e all'efficacia si basano sulla somministrazione del medicinale insieme al cibo, si raccomanda di somministrare capecitabina con del cibo. La somministrazione con il cibo diminuisce la percentuale di assorbimento di capecitabina (vedere paragrafo 5.2).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili/Contracezione nei maschi e nelle femmine

Le donne potenzialmente fertili devono essere istruite affinché evitino di entrare in gravidanza durante il trattamento con capecitabina. Se una paziente entra in gravidanza durante il trattamento con capecitabina, dovrà essere informata dei rischi potenziali per il feto. In corso di trattamento deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace.

#### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi sull'uso di capecitabina da parte di donne in gravidanza; si può tuttavia ipotizzare che capecitabina possa nuocere al feto se somministrata a donne in stato di gravidanza. Nel corso di studi sulla tossicità riproduttiva condotti negli animali, la somministrazione di capecitabina ha provocato letalità embrionale e teratogenicità. Questi risultati sono gli effetti previsti dei derivati della fluoropirimidina. Capecitabina è controindicata in gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se capecitabina venga escreta o meno nel latte materno umano. Considerevoli quantità di capecitabina e dei suoi metaboliti sono state rinvenute nel latte dei topi durante l'allattamento. In corso di trattamento con capecitabina l'allattamento al seno deve essere sospeso.

#### Fertilità

Non vi sono dati relativi all'influenza che capecitabina esercita sulla fertilità. Gli studi pivotali hanno incluso femmine potenzialmente fertili e maschi, ma solo se questi accettavano di utilizzare un metodo contraccettivo adeguato al fine di evitare la gravidanza per tutta la durata dello studio e per un ragionevole periodo successivo. Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3)

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Capecitabina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Capecitabina può indurre capogiri, affaticamento e nausea.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo globale di sicurezza di capecitabina si basa su dati provenienti da oltre 3000 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o con capecitabina in associazione con differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni. I profili di sicurezza della monoterapia con capecitabina nelle popolazioni di pazienti con tumore metastatico della mammella e con tumore metastatico del colon-retto e nell'ambito della terapia adiuvante del tumore del colon sono paragonabili. Vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sugli studi principali, inclusi i disegni dello studio e i più importanti risultati di efficacia.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate al trattamento riportate con maggiore frequenza e/o clinicamente rilevanti sono state disturbi gastrointestinali (in particolare diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, stomatite), sindrome mano-piede (eritrodisestesia palmo-plantare), affaticamento, astenia, anoressia, cardiotoxicità, aumento della disfunzione renale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale pre-esistente e trombosi/embolia.

##### Tabelle riassuntive delle reazioni avverse

Le ADR considerate dallo sperimentatore come possibilmente, probabilmente o difficilmente correlate alla somministrazione di capecitabina sono elencate nella tabella 4 per l'assunzione di capecitabina in monoterapia e nella tabella 5 per l'assunzione di capecitabina in associazione a differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni. Per classificare le ADR in base alla frequenza sono state adottate le seguenti definizioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto rara ( $< 1/10.000$ ). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

##### Capecitabina in monoterapia

La tabella 4 elenca le ADR associate all'uso di capecitabina in monoterapia sulla base di un'analisi accorpata dei dati sulla sicurezza provenienti da tre studi principali che hanno incluso oltre 1900 pazienti (studi M66001, SO14695 e SO14796). Le ADR sono state inserite nel relativo gruppo di frequenza sulla base dell'incidenza globale derivante dall'analisi accorpata.

Tabella 4 Riassunto delle ADR correlate riportate nei pazienti trattati con capecitabina in monoterapia

<b>Sistema organico</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
	<i>Tutti i gradi</i>	<i>Tutti i gradi</i>	<i>Forme gravi e/o pericolose per la vita (grado 3-4) o considerate clinicamente rilevanti</i>
<i>Infezioni e infestazioni</i>	-	Infezione virale erpetica, nasofaringite, infezione del tratto respiratorio inferiore	Sepsi, infezione del tratto urinario, cellulite, tonsillite, faringite, candidosi orale, influenza, gastroenterite, infezione fungina, infezione, ascesso dentale
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i>	-	-	Lipoma
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	-	Neutropenia, anemia	Neutropenia febbrile, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia emolitica, aumento del rapporto internazionale normalizzato/prolungamento del tempo di protrombina
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	-	-	Ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Anoressia	Disidratazione, perdita di peso	Diabete, ipokaliemia, disturbi dell'appetito, malnutrizione, ipertrigliceridemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	-	Insonnia, depressione	Stato confusionale, attacchi di panico, umore depresso, riduzione della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	-	Mal di testa, letargia, capogiri, parestesia, disgeusia	Afasia, disturbi della memoria, atassia, sincope, disturbi dell'equilibrio, disturbi sensoriali, neuropatia periferica
<i>Patologie dell'occhio</i>	-	Aumento della lacrimazione, congiuntivite, irritazione dell'occhio	Ridotta acuità visiva, diplopia
<i>Patologie dell'orecchio e del</i>	-	-	Vertigini, dolore all'orecchio

<i>labirinto</i>			
<i>Patologie cardiache</i>	-	-	Angina instabile, angina pectoris, ischemia miocardica, fibrillazione atriale, aritmia, tachicardia, tachicardia sinusale, palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	-	Tromboflebite	Trombosi venosa profonda, ipertensione, petecchie, ipotensione, vampate, senso di freddo alle estremità
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	-	Dispnea, epistassi, tosse, rinorrea	Embolia polmonare, pneumotorace, emottisi, asma, dispnea da sforzo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, vomito, nausea, stomatite, dolore addominale	Emorragia gastrointestinale, stipsi, dolore alla parte superiore dell'addome, dispepsia, flatulenza, secchezza delle fauci	Ostruzione intestinale, ascite, enterite, gastrite, disfagia, dolore alla parte inferiore dell'addome, esofagite, malessere addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, colite, sangue nelle feci
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Iperbilirubinemia, anomalie nei test di funzionalità epatica	Ittero
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Eruzione cutanea, alopecia, eritema, pelle secca, prurito, iperpigmentazione cutanea, rash maculare, desquamazione della pelle, dermatite, disturbi della pigmentazione, disturbi ungueali	Formazione di vesciche, ulcerazione della pelle, rash, orticaria, reazione da fotosensibilità, eritema palmare, gonfiore del viso, porpora, sindrome di <i>recall</i> da radiazioni
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	-	Dolore alle estremità, dolore alla schiena, artralgia	Gonfiore delle articolazioni, dolore osseo, dolore facciale, rigidità muscoloscheletrica, debolezza muscolare
<i>Patologie renali e urinarie</i>	-	-	Idronefrosi, incontinenza urinaria, ematuria, nicturia, aumento della creatininemia
<i>Patologie dell'apparato</i>	-	-	Emorragia vaginale



<i>riproduttivo e della mammella</i>			
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Affaticamento, astenia	Piressia, edema periferico, malessere, dolore toracico	Edema, brividi, malattia simil-influenzale, rigidità, aumento della temperatura corporea

### Capecitabina nella terapia di associazione

La tabella 5 elenca le ADR relative all'uso di capecitabina in associazione a differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni, sulla base dei dati di sicurezza provenienti da oltre 3000 pazienti. Le ADR sono state inserite nel relativo gruppo di frequenza (Molto comune o Comune) in base all'incidenza più elevata osservata negli studi clinici principali e solo se sono state **aggiuntive a** quelle osservate con capecitabina in monoterapia oppure se sono state osservate in un **gruppo di frequenza più elevata** rispetto a capecitabina in monoterapia (vedere tabella 4). Le ADR non comuni riportate per capecitabina nella terapia di associazione sono coerenti con le ADR riportate per capecitabina in monoterapia o per la monoterapia con i medicinali di associazione (in letteratura e/o nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto).

Alcune delle ADR sono reazioni che si osservano comunemente con il prodotto medicinale di associazione (per esempio neuropatia sensoriale periferica con docetaxel o oxaliplatino, ipertensione con bevacizumab); non si può tuttavia escludere un peggioramento indotto dalla terapia con capecitabina.

Tabella 5 Riassunto delle ADR correlate riportate nei pazienti trattati con capecitabina nella terapia di associazione **in aggiunta a** quelle osservate con capecitabina in monoterapia oppure osservate in un **gruppo di frequenza più elevata** rispetto alla monoterapia con capecitabina

<b>Sistema organico</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>
	<b><i>Tutti i gradi</i></b>	<b><i>Tutti i gradi</i></b>
<i>Infezioni e infestazioni</i>	-	Herpes zoster, infezione del tratto urinario, candidosi orale, infezione delle vie aeree superiori, rinite, influenza, +infezione, herpes orale
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	+Neutropenia, +leucopenia, +anemia, +neutropenia febbrile, trombocitopenia	Depressione midollare, +neutropenia febbrile
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Ipersensibilità

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Riduzione dell'appetito	Ipokaliemia, iponatremia, ipomagnesemia, ipocalcemia, iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	-	Disturbi del sonno, ansia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Parestesia, disestesia, neuropatia periferica, neuropatia periferica sensoriale, disgeusia, cefalea	Neurotossicità, tremore, nevralgia, reazione di ipersensibilità, ipoestesia
<i>Patologie dell'occhio</i>	Aumento della lacrimazione	Disturbi della vista, secchezza oculare, dolore oculare, compromissione della vista, visione offuscata
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	-	Tinnito, ipoacusia
<i>Patologie cardiache</i>	-	Fibrillazione atriale, ischemia cardiaca/infarto
<i>Patologie vascolari</i>	Edema degli arti inferiori, ipertensione, <sup>+</sup> embolia e trombosi	Arrossamento, ipotensione, crisi ipertensive, vampate di calore, flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Mal di gola, disestesia della faringe	Singhiozzo, dolore faringolaringeo, disfonia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi, dispepsia	Emorragia dell'addome superiore, ulcerazione della bocca, gastrite, distensione addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, dolore alla bocca, disfagia, emorragia rettale, dolore alla parte inferiore dell'addome, disestesia orale, parestesia orale, ipoestesia orale, malessere addominale
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Alterazione della funzionalità epatica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Alopecia, disturbi ungueali	Iperidrosi, eruzione cutanea eritematosa, orticaria, sudorazione notturna
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Mialgia, artralgia, dolore alle estremità	Dolore mandibolare, spasmi muscolari, trisma, debolezza muscolare
<i>Patologie renali e urinarie</i>	-	Ematuria, proteinuria, riduzione della clearance renale della creatinina, disuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Piressia, debolezza, <sup>+</sup> letargia, intolleranza alla temperatura	Infiammazione delle mucose, dolore agli arti, dolore, brividi, dolore toracico, sindrome simil-influenzale, <sup>+</sup> febbre, reazioni correlate all'infusione, reazioni correlate al sito di iniezione, dolore nel sito di infusione, dolore nel sito di

		iniezione
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	-	Contusione

+ Per ciascun termine la frequenza è stata calcolata sulla base delle ADR di tutti i gradi. Per i termini contrassegnati da un “+” la frequenza è stata calcolata sulla base delle ADR di grado 3-4. Le ADR sono state inserite in base alla frequenza più elevata osservata in uno qualsiasi dei principali studi clinici sulla terapia di associazione.

#### Esperienza post-marketing

Durante l’esposizione post-marketing sono state identificate le ulteriori reazioni avverse gravi elencate di seguito.

Tabella 6 Riassunto degli eventi riportati durante gli studi clinici con capecitabina nell’ambito dell’esposizione post-marketing

<b>Sistema organico</b>	<b>Rara</b>	<b>Molto Rara</b>
<i>Patologie dell’occhio</i>	Stenosi del dotto lacrimale, disturbi della cornea, cheratite, cheratite puntata	
<i>Patologie cardiache</i>	Fibrillazione ventricolare, prolungamento dell’intervallo QT, torsioni di punta, bradicardia, vasospasmo	
<i>Patologie epatobiliari</i>	Insufficienza epatica, epatite colestatica	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Lupus eritematoso cutaneo	Reazioni cutanee gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Compromissione renale acuta secondaria alla disidratazione	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Sindrome mano-piede (SMP, vedere il paragrafo 4.4)*

Negli studi su capecitabina in monoterapia (compresi gli studi sulla terapia adiuvante nel tumore del colon, sul trattamento del tumore metastatico del colon-retto e sul trattamento del tumore della mammella), al dosaggio di 1250 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al

giorno nei giorni da 1 a 14 ogni tre settimane, la SMP di qualsiasi grado è stata osservata con una frequenza compresa tra il 53 e il 60%; nel braccio capecitabina/docetaxel per il trattamento del tumore metastatico mammario è stata osservata una frequenza del 63%. Per la terapia di associazione, al dosaggio di 1000 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 ogni tre settimane, la SMP di qualsiasi grado è stata osservata con una frequenza compresa tra il 22 e il 30%.

Una metanalisi di 14 studi clinici con dati provenienti da oltre 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o capecitabina in associazione a diversi regimi chemioterapici in molteplici indicazioni (tumore del colon, del colon-retto, dello stomaco e della mammella) ha evidenziato che la SMP (di qualsiasi grado) si è manifestata in 2066 pazienti (43%) dopo un periodo mediano di 239 giorni (IC 95%: 201, 288) dall'inizio del trattamento con capecitabina. In tutti gli studi combinati le seguenti covariate sono state statisticamente significative in associazione a un aumento del rischio di sviluppare la SMP: aumento del dosaggio iniziale di capecitabina (grammi), riduzione della dose cumulativa di capecitabina (0,1\*kg), aumento del dosaggio relativo nelle prime sei settimane, aumento della durata del trattamento sottoposto a studio (settimane), aumento dell'età (con incrementi di 10 anni), sesso femminile e buono stato di prestazione secondo l'ECOG al basale (0 vs ≥1).

#### *Diarrea (vedere il paragrafo 4.4)*

Capecitabina può indurre l'insorgenza di diarrea, che è stata osservata fino a un massimo del 50% dei pazienti.

I risultati di una metanalisi su 14 studi clinici con dati provenienti da oltre 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati le seguenti covariate sono state statisticamente significative in associazione a un aumento del rischio di sviluppare diarrea: aumento del dosaggio iniziale di capecitabina (grammi), aumento della durata del trattamento sottoposto a studio (settimane), aumento dell'età (con incrementi di 10 anni) e sesso femminile. Le seguenti covariate sono state statisticamente significative in associazione a una diminuzione del rischio di sviluppare diarrea: aumento della dose cumulativa di capecitabina (0,1\*kg) e aumento del dosaggio relativo nelle prime 6 settimane.

#### *Cardiotossicità (vedere paragrafo 4.4)*

Oltre alle ADR descritte nelle tabelle 4 e 5, sulla base di un'analisi accorpata dei dati sulla sicurezza clinica relativi a 7 studi clinici che hanno incluso 949 pazienti (2 studi di fase III e 5 studi di fase II nel tumore metastatico del colon-retto e nel tumore metastatico della mammella), in associazione all'uso di capecitabina in monoterapia sono state osservate le seguenti ADR con un'incidenza inferiore allo 0,1%: cardiomiopatia, insufficienza cardiaca, morte improvvisa ed extrasistole ventricolari.

#### *Encefalopatia*

Oltre alle ADR descritte nelle tabelle 4 e 5, sulla base della suddetta analisi accorpata dei dati sulla sicurezza clinica relativi a 7 studi clinici, l'uso di capecitabina in monoterapia è stato associato anche a encefalopatia, con un'incidenza inferiore allo 0,1%.

## Popolazioni speciali

### *Anziani (vedere paragrafo 4.2)*

Un'analisi dei dati sulla sicurezza nei pazienti di età  $\geq 60$  anni trattati con capecitabina in monoterapia e un'analisi dei pazienti trattati con l'associazione terapeutica di capecitabina più docetaxel hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di reazioni avverse di grado 3 e 4 correlate al trattamento e delle reazioni avverse gravi correlate al trattamento rispetto ai pazienti di età  $< 60$  anni. Inoltre i pazienti di età  $\geq 60$  anni trattati con capecitabina più docetaxel hanno richiesto un maggior numero di sospensioni del trattamento a causa di reazioni avverse rispetto ai pazienti con meno di 60 anni di età.

I risultati di una metanalisi di 14 studi clinici con dati provenienti da oltre 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati l'aumento dell'età (con incrementi di 10 anni) è stato statisticamente significativo in associazione a un aumento del rischio di sviluppare SMP e diarrea e a una riduzione del rischio di sviluppare neutropenia.

### *Sesso*

I risultati di una metanalisi di 14 studi clinici con dati provenienti da oltre 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati il sesso femminile è stato statisticamente significativo in associazione a un aumento del rischio di sviluppare SMP e diarrea e a una riduzione del rischio di sviluppare neutropenia.

### *Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)*

Un'analisi dei dati sulla sicurezza nei pazienti trattati con capecitabina in monoterapia (tumore del colon-retto) con compromissione della funzionalità renale al basale ha dimostrato un aumento dell'incidenza di reazioni avverse di grado 3 e 4 correlate al trattamento rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale (36% nei pazienti senza compromissione renale [n=268] versus rispettivamente 41% in quelli con compromissione lieve [n=257] e 54% in quelli con compromissione moderata [n=59] - vedere paragrafo 5.2). I pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa mostrano un aumento della percentuale di riduzione della dose (44%) rispetto al 33% e al 32% nei pazienti con compromissione renale assente o lieve e un aumento di incidenza della sospensione prematura del trattamento (21% di interruzioni durante i primi due cicli) rispetto al 5% e all'8% nei pazienti con compromissione renale assente o lieve.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Le manifestazioni di sovradosaggio acuto comprendono nausea, vomito, diarrea, mucosite, irritazione gastrointestinale ed emorragie, e depressione midollare. La gestione clinica del sovradosaggio deve includere gli interventi terapeutici e di supporto convenzionali, al fine di correggere le manifestazioni cliniche in atto e prevenire eventuali possibili complicanze di queste ultime.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: citostatici (antimetaboliti)

Codice ATC: L01BC06

Capecitabina è una fluoropirimidina carbamato non citotossica, che agisce come precursore somministrato per via orale della forma citotossica 5-fluorouracile (5-FU). Capecitabina è attivata tramite diversi passaggi enzimatici (vedere paragrafo 5.2). L'enzima coinvolto nella conversione finale in 5-FU, la timidina fosforilasi (ThyPase), si ritrova nei tessuti tumorali, ma anche nei tessuti normali, sebbene in genere a una concentrazione inferiore. Nei modelli tumorali da xenotrapianto umano capecitabina ha dimostrato di esercitare un effetto sinergico in associazione a docetaxel, il che può essere correlato alla up-regolazione della timidina fosforilasi da parte di docetaxel.

Ci sono evidenze che il metabolismo del 5-FU nel percorso anabolico blocchi la reazione di metilazione dell'acido deossiridilico in acido timidilico, interferendo così nella sintesi dell'acido deossiribonucleico (DNA). L'incorporazione di 5-FU provoca inoltre l'inibizione della sintesi del RNA e delle proteine. Poiché DNA e RNA sono essenziali per la divisione e la crescita cellulare, l'effetto del 5-FU potrebbe essere quello di creare una deficienza di timidina che provoca una crescita non bilanciata e la morte cellulare. Gli effetti della deprivazione di DNA e RNA sono particolarmente marcati nelle cellule con proliferazione più rapida e che metabolizzano il 5-FU più velocemente.

#### Tumore del colon e del colon-retto

##### Monoterapia con capecitabina nel trattamento adiuvante del tumore del colon

I dati che derivano da uno studio clinico multicentrico di fase III, randomizzato e controllato, condotto su pazienti con tumore del colon in stadio III (Dukes C) supportano l'uso di capecitabina per il trattamento adiuvante nei pazienti con tumore del colon (Studio XACT; M66001). In questo studio 1987 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane, seguite da una settimana di intervallo, in cicli di 3 settimane per 24 settimane) o 5-FU e leucovorina (regime della Mayo Clinic: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorina per via endovenosa seguiti da 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU in bolo per via endovenosa, nei giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni per 24 settimane). Capecitabina è risultata almeno equivalente al 5-FU/LV per via endovenosa nella sopravvivenza libera da malattia nella popolazione per protocollo (HR 0,92; IC 95% 0,80-1,06). In tutta la popolazione randomizzata i test per la differenza tra capecitabina e 5-FU/LV per la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale hanno

dimostrato *hazard ratio* pari rispettivamente a 0,88 (IC 95% 0,77-1,01; p=0,068) e 0,86 (IC 95% 0,74-1,01; p=0,060). Il follow-up mediano al momento dell'analisi è stato di 6,9 anni. In un'analisi di Cox pre-pianificata e multivariata è stata dimostrata la superiorità di capecitabina rispetto al bolo di 5-FU/LV. I seguenti fattori erano stati pre-specificati nel piano di analisi statistica per l'inclusione nel modello: età, tempo dalla chirurgia alla randomizzazione, sesso, livelli di CEA al basale, linfonodi al basale e Paese. In tutta la popolazione randomizzata capecitabina ha dimostrato di essere superiore a 5-FU/LV sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (HR: 0,849; IC 95% 0,739-0,976; p=0,0212) sia in termini di sopravvivenza globale (HR: 0,828; IC 95% 0,705-0,971; p=0,0203).

#### Terapia di associazione nel trattamento adiuvante del tumore del colon

I dati derivanti da uno studio clinico multicentrico di fase III, randomizzato e controllato, condotto su pazienti con tumore del colon in stadio III (Dukes C) supportano l'uso di capecitabina in associazione con oxaliplatino (XELOX) per il trattamento adiuvante nei pazienti con tumore del colon (Studio NO16968). In questo studio 944 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane, seguite da una settimana di intervallo), in cicli di 3 settimane per 24 settimane, in associazione a oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa per 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane); 942 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 5-FU in bolo e leucovorina. Nell'analisi primaria per la DFS nella popolazione ITT, XELOX ha dimostrato di essere significativamente superiore a 5-FU/LV (HR=0,80, IC 95%=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 3 anni è stato del 71% nel braccio trattato con XELOX rispetto al 67% nel braccio trattato con 5-FU/LV. L'analisi eseguita per l'endpoint secondario della RFS supporta questi risultati con un HR di 0,78 (IC 95%=[0,67; 0,92]; p=0,0024) nel braccio trattato con XELOX rispetto a quello trattato con il 5-FU/LV. XELOX ha dimostrato un trend di superiorità nella sopravvivenza complessiva (OS) con un HR di 0,87 (IC 95%=[0,72; 1,05]; p=0,1486), il che si traduce in una riduzione del 13% del rischio di morte. Il tasso di OS a 5 anni è stato del 78% per XELOX rispetto al 74% per 5-FU/LV. I dati di efficacia sono basati su un tempo di osservazione mediano di 59 mesi per la OS e 57 mesi per la DFS. Il tasso di esclusione dallo studio per eventi avversi è stato più elevato nel braccio di trattamento di combinazione XELOX (21%) rispetto a quello del braccio con 5FU/LV in monoterapia (9%) nella popolazione ITT.

#### Monoterapia con capecitabina nel tumore metastatico del colon-retto

I dati di due studi clinici di fase III, multicentrici, randomizzati, controllati e concepiti in modo identico (SO14695; SO14796) supportano l'uso di capecitabina per il trattamento di prima linea del tumore metastatico del colon-retto. In questi studi 603 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane seguite da un periodo di intervallo di una settimana e somministrati in cicli di 3 settimane). 604 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 5-FU e leucovorina (regime Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> di leucovorina ev seguiti da 425 mg/m<sup>2</sup> di 5-FU in bolo ev nei giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni). Le percentuali di risposta oggettiva globale nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono stati: 25,7% (capecitabina) vs 16,7% (regime Mayo); p <0,0002. Il tempo mediano alla progressione è

stato di 140 giorni (capecitabina) vs 144 giorni (regime Mayo). La sopravvivenza mediana è stata di 392 giorni (capecitabina) contro 391 giorni (regime Mayo). Non sono attualmente disponibili dati comparativi sulla monoterapia con capecitabina nel tumore del colon-retto rispetto ai regimi di associazione di prima linea.

Terapia di associazione nel trattamento di prima linea del tumore metastatico del colon-retto

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato e controllato (NO16966) supportano l'uso di capecitabina in associazione con oxaliplatino o in associazione con oxaliplatino e bevacizumab per il trattamento di prima linea del tumore metastatico del colon-retto. Lo studio era composto di due parti: una parte iniziale a due bracci nella quale 634 pazienti sono stati randomizzati a due diversi regimi di trattamento, XELOX o FOLFOX-4, e una successiva parte fattoriale 2x2 nella quale 1401 pazienti sono stati randomizzati a quattro diversi regimi di trattamento, costituiti da XELOX più placebo, FOLFOX-4 più placebo, XELOX più bevacizumab, e FOLFOX-4 più bevacizumab. Per i regimi di trattamento vedere la tabella 7.

Tabella 7 Regimi di trattamento nello studio NO16966 (TmCR)

	Trattamento	Dose iniziale	Posologia
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> ev nell'arco di 2 ore	Oxaliplatino il giorno 1, ogni 2 settimane
	Leucovorina	200 mg/m <sup>2</sup> ev nell'arco di 2 ore	Leucovorina nei giorni 1 e 2, ogni 2 settimane
	5-Fluorouracile	400 mg/m <sup>2</sup> ev in bolo, seguiti da 600 mg/m <sup>2</sup> ev nell'arco di 22 ore	5-fluorouracile bolo/infusione ev, ciascuno nei giorni 1 e 2, ogni 2 settimane
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg ev nell'arco di 30-90 minuti	Il giorno 1, prima di FOLFOX-4, ogni 2 settimane
XELOX o XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> ev nell'arco di 2 ore	Oxaliplatino il giorno 1, ogni 3 settimane
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> per via orale due volte al giorno	Capecitabina orale 2 volte al giorno per 2 settimane (seguita da una settimana di intervallo)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg ev nell'arco di 30-90 minuti	Il giorno 1, prima di XELOX, ogni 3 settimane
5-Fluorouracile: iniezione in bolo ev subito dopo leucovorina			

La non inferiorità dei bracci contenenti XELOX rispetto a quelli contenenti FOLFOX-4 nel confronto complessivo è stata dimostrata in termini di sopravvivenza libera da progressione (SLP) nella popolazione di pazienti eleggibili e nella popolazione *intent-to-treat* (vedere tabella 8). I risultati indicano che XELOX è equivalente a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza complessiva (vedere tabella 8). Il confronto di XELOX più bevacizumab e FOLFOX-4 più bevacizumab era un'analisi esplorativa pre-specificata. In questo confronto tra i due sottogruppi di trattamento XELOX più bevacizumab è risultato



simile a FOLFOX-4 più bevacizumab in termini di sopravvivenza libera da progressione (hazard ratio 1,01; IC 97,5% 0,84-1,22). Il follow-up mediano al momento delle analisi primarie nella popolazione *intent-to-treat* è stato di 1,5 anni; i dati derivanti dalle analisi eseguite dopo un ulteriore anno di follow-up sono anch'essi riportati nella tabella 8.

Tuttavia l'analisi della SLP in corso di trattamento non ha confermato i risultati dell'analisi della SLP generale e della OS: l'hazard ratio di XELOX rispetto a FOLFOX-4 è stato di 1,24 con IC 97,5% 1,07-1,44. Sebbene le analisi di sensibilità dimostrino che le differenze nei regimi posologici e la programmazione delle valutazioni del tumore influiscano sull'analisi della PFS in corso di trattamento, non è stata elaborata una spiegazione definitiva per questo risultato.

Tabella 8 Principali risultati di efficacia per l'analisi di non-inferiorità dello studio NO16966

<b>ANALISI PRIMARIA</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPE*: N=967; ITT**: N=1017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPE*: N=937; ITT**: N=1017)</b>	
<b>Popolazione</b>	<b>Tempo mediano all'evento (giorni)</b>		<b>HR (97,5% IC)</b>
<b>Parametro: sopravvivenza libera da progressione</b>			
PPE	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parametro: sopravvivenza globale</b>			
PPE	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>ULTERIORE ANNO DI FOLLOW UP</b>			
<b>Popolazione</b>	<b>Tempo mediano all'evento (giorni)</b>		<b>HR (97,5% IC)</b>
<b>Parametro: sopravvivenza libera da progressione</b>			
PPE	242	259	1,02 (0,92; 1,14)

ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parametro: sopravvivenza globale</b>			
PPE	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP=popolazione di pazienti eleggibili; \*\*ITT=popolazione *intent-to-treat*.

In uno studio di fase III, randomizzato, controllato (CAIRO), è stato indagato l'effetto dell'utilizzo di capecitabina a una dose iniziale di 1000 mg/m<sup>2</sup> per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione a irinotecan per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma coloretale metastatico. 820 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento sequenziale (n=410) o di associazione (n=410). Il trattamento sequenziale consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni), una seconda linea con irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1) e una terza linea con l'associazione di capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni) e oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1). Il trattamento di associazione consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni) associata a irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1) (XELIRI) e una seconda linea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni) più oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1). Tutti i cicli di trattamento sono stati somministrati a intervalli di 3 settimane. Nel trattamento di prima linea la sopravvivenza libera da progressione mediana nella popolazione *intent-to-treat* è stata di 5,8 mesi (IC al 95%; 5,1 - 6,2 mesi) per capecitabina in monoterapia e 7,8 mesi (IC al 95%; 7,0 - 8,3 mesi; p=0,0002) per XELIRI. Tuttavia, ciò si è associato a un aumento dell'incidenza di tossicità gastrointestinale e neutropenia durante il trattamento di prima linea con XELIRI (rispettivamente 26% e 11% per XELIRI e capecitabina in prima linea).

In tre studi randomizzati condotti su pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico, il regime XELIRI è stato messo a confronto con 5-FU + irinotecan (FOLFIRI). I regimi XELIRI comprendevano capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 di un ciclo di tre settimane associata a irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1. Nello studio più ampio (BICC-C) i pazienti sono stati randomizzati al trattamento in aperto con FOLFIRI (n=144), con 5-FU in bolo (mIFL) (n=145) o con XELIRI (n=141) e ulteriormente randomizzati al trattamento in doppio cieco con celecoxib o con placebo. La PFS mediana è stata di 7,6 mesi per FOLFIRI, 5,9 mesi per mIFL (p=0,004 per il confronto con FOLFIRI) e 5,8 mesi per XELIRI (p=0,015). L'OS mediana è stata di 23,1 mesi per FOLFIRI, 17,6 mesi per mIFL (p=0,09) e 18,9 mesi per XELIRI (p=0,27). I pazienti trattati con XELIRI hanno manifestato eccessiva tossicità gastrointestinale rispetto a quelli trattati con FOLFIRI (rispettivamente diarrea 48% e 14% per XELIRI e FOLFIRI).

Nello studio EORTC i pazienti sono stati randomizzati al trattamento in aperto con FOLFIRI (n=41) o con XELIRI (n=44) e ulteriormente randomizzati al trattamento in doppio cieco con celecoxib o con placebo. La PFS e la sopravvivenza globale (OS) mediane sono risultate inferiori per XELIRI rispetto a FOLFIRI (PFS 5,9 versus 9,6 mesi e OS 14,8 versus 19,9 mesi); inoltre, nei pazienti in trattamento con il regime XELIRI, sono stati riportati tassi eccessivi di diarrea (41% XELIRI; 5,1% FOLFIRI).

Nello studio pubblicato da Skof *et al.*, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere FOLFIRI O XELIRI. Il tasso di risposta globale è risultato pari al 49% nel braccio trattato con XELIRI e al 48% nel braccio trattato con FOLFIRI (p=0,76). Al termine del trattamento il 37% dei pazienti nel braccio trattato con XELIRI e il 26% dei pazienti nel braccio trattato con FOLFIRI non presentavano evidenza di malattia (p=0,56). La tossicità è risultata simile tra i trattamenti, ad eccezione della neutropenia, riportata più comunemente nei pazienti trattati con FOLFIRI.

Montagnani *et al.* si sono avvalsi dei risultati ricavati dai tre suddetti studi per fornire un'analisi globale degli studi randomizzati di confronto tra i regimi terapeutici FOLFIRI e XELIRI nel trattamento dell'mCRC. Al trattamento con FOLFIRI è stata associata una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia (HR 0,76; IC al 95%: 0,62-0,95; p<0,01), un risultato parzialmente imputabile alla scarsa tolleranza dei regimi XELIRI impiegati.

I dati ricavati da uno studio clinico randomizzato (Souglakos *et al.*, 2012) di confronto tra FOLFIRI + bevacizumab e XELIRI + bevacizumab non hanno evidenziato differenze significative in termini di PFS e OS tra i trattamenti. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con FOLFIRI più bevacizumab (Braccio A, n=167) o con XELIRI più bevacizumab (Braccio B, n=166). Per il Braccio B, il regime XELIRI ha impiegato capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni +irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1. Per il trattamento con FOLFIRI-Bev e il trattamento con XELIRI-Bev, rispettivamente, il tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale e i tassi di risposta sono stati i seguenti: 10,0 mesi e 8,9 mesi (p=0,64); 25,7 mesi e 27,5 mesi (p=0,55); 45,5% e 39,8% (p=0,32). I pazienti trattati con XELIRI + bevacizumab hanno riportato un'incidenza significativamente maggiore di diarrea, neutropenia febbrile e reazioni cutanee mano-piede rispetto ai pazienti trattati con FOLFIRI + bevacizumab con aumento significativo di ritardi nel trattamento, riduzioni della dose e interruzioni del trattamento.

I dati emersi da uno studio di fase II, multicentrico, randomizzato, controllato (AIO KRK 0604) avvalorano l'uso di capecitabina a una dose iniziale di 800 mg/m<sup>2</sup> per 2 settimane ogni 3 settimane in associazione a irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma coloretale metastatico.

120 pazienti sono stati randomizzati a un regime XELIRI modificato con capecitabina 800 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per due settimane seguite da 7 giorni di riposo), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 30 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane) e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane); 127 pazienti sono

stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per due settimane seguite da 7 giorni di riposo), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti al giorno 1 ogni 3 settimane). In seguito a una durata media di follow-up per la popolazione dello studio di 26,2 mesi, le risposte al trattamento sono risultate quelle sotto indicate:

Tabella 9 Principali risultati di efficacia per lo studio AIO KRK

	<b><i>XELOX + bevacizumab</i></b> <b><i>(ITT: N=127)</i></b>	<b><i>XELIRI modificato</i></b> <b><i>+ bevacizumab</i></b> <b><i>(ITT: N= 120)</i></b>	<b><i>Hazard ratio</i></b> <b><i>IC al 95%</i></b> <b><i>Valore di p</i></b>
<b><i>Sopravvivenza libera da progressione dopo 6 mesi</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>76%</i></b>	<b><i>84% (95%)</i></b>	
<b><i>IC al 95%</i></b>	<b><i>69 - 84%</i></b>	<b><i>77 - 90%</i></b>	
<b><i>Sopravvivenza libera da progressione mediana</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>10.4 mesi</i></b>	<b><i>12.1 mesi</i></b>	<b><i>0.93</i></b>
<b><i>IC al 95%</i></b>	<b><i>9.0 - 12.0</i></b>	<b><i>10.8 - 13.2</i></b>	<b><i>0.82 - 1.07</i></b> <b><i>p=0,30</i></b>
<b><i>Sopravvivenza globale mediana</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>24.4 mesi</i></b>	<b><i>25.5 mesi</i></b>	<b><i>0.90</i></b>
<b><i>IC al 95%</i></b>	<b><i>19.3 - 30.7</i></b>	<b><i>21.0 - 31.0</i></b>	<b><i>0.68 - 1.19</i></b> <b><i>p=0,45</i></b>

*Terapia di associazione nel trattamento di seconda linea del tumore metastatico del colon-retto*

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato e controllato (NO16967) supportano l'uso di capecitabina in associazione con oxaliplatino per il trattamento di seconda linea del tumore metastatico del colon-retto. In questo studio 627 pazienti con tumore metastatico del colon-retto che avevano ricevuto un precedente trattamento con irinotecan in associazione con un regime a base di fluoropirimidine come trattamento di prima linea sono stati randomizzati al trattamento con XELOX o FOLFOX-4. Per il regime posologico di XELOX e FOLFOX-4 (senza aggiunta di placebo o bevacizumab), fare riferimento alla tabella 7. XELOX ha dimostrato di non essere inferiore a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza libera da progressione nella popolazione per-protocollo e *intent-to-treat* (vedere tabella 10). I risultati indicano che XELOX è equivalente a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza globale (vedere tabella 10). Il follow-up mediano al momento dell'analisi primaria nella popolazione *intent-to-treat* è stato di 2,1 anni; i dati derivati da analisi eseguite dopo altri 6 mesi di follow-up sono egualmente inclusi nella tabella 10.

Tabella 10 Principali risultati di efficacia per l'analisi di non-inferiorità dello studio NO16967

<b>ANALISI PRIMARIA</b>		
	<b>XELOX</b> <b>(PPP*: N=251; ITT**: N=313)</b>	<b>FOLFOX-4</b> <b>(PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)</b>

Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC 95%)
<b>Parametro: sopravvivenza libera da progressione</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametro: sopravvivenza globale</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>ULTERIORI 6 MESI DI FOLLOW UP</b>			
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (95% CI)
<b>Parametro: sopravvivenza libera da progressione</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametro: sopravvivenza globale</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP=popolazione per-protocollo; \*\*ITT=popolazione *intent-to-treat*

#### Tumore gastrico avanzato

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato e controllato (ML17032) condotto su pazienti con tumore gastrico avanzato supportano l'uso di capecitabina nel trattamento di prima linea del tumore gastrico avanzato. In questo studio 160 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane, seguiti da 7 giorni di intervallo) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 2 ore ogni 3 settimane). Un totale di 156 pazienti è stato randomizzato al trattamento con 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> al giorno, in infusione continua dal giorno 1 al giorno 5 ogni 3 settimane) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 2 ore il giorno 1 ogni 3 settimane). Capecitabina in associazione con cisplatino è stata non-inferiore rispetto al 5-FU in associazione con cisplatino in termini di sopravvivenza libera da progressione nell'analisi per protocollo (hazard ratio 0,81; IC 95% 0,63-1,04). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 5,6 mesi (capecitabina + cisplatino) vs 5,0 mesi (5-FU + cisplatino). L'hazard ratio per la durata della sopravvivenza (sopravvivenza globale) è stato simile all'hazard ratio per la sopravvivenza libera da progressione (hazard ratio 0,85; IC 95% 0,64-1,13). La durata

mediana della sopravvivenza è stata di 10,5 mesi (capecitabina + cisplatino) vs a 9,3 mesi (5-FU + cisplatino).

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III multicentrico e randomizzato (REAL-2), che ha confrontato capecitabina e 5-FU con oxaliplatino e cisplatino nei pazienti con tumore gastrico avanzato, supportano l'uso di capecitabina nel trattamento di prima linea del tumore gastrico avanzato. In questo studio 1002 pazienti sono stati randomizzati nell'ambito di un progetto fattoriale 2x2 a uno dei seguenti 4 bracci:

- ECF: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo il giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore il giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> al giorno, somministrati in infusione continua mediante una linea centrale).

- ECX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo il giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore il giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno in modo continuo).

- EOF: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo il giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore il giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> al giorno, somministrati in infusione continua mediante una linea centrale).

- EOX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo il giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore il giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno in modo continuo).

Le analisi dell'efficacia primaria nella popolazione per-protocollo hanno dimostrato la non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale per capecitabina vs i regimi a base di 5-FU (hazard ratio 0,86; IC 95% 0,8-0,99) e per oxaliplatino vs i regimi a base di cisplatino (hazard ratio 0,92; IC 95% 0,80-1,1). La sopravvivenza globale mediana è stata di 10,9 mesi nei regimi a base di capecitabina e 9,6 mesi in quelli basati su 5-FU. La sopravvivenza globale mediana è stata di 10,0 mesi nei regimi a base di cisplatino e di 10,4 mesi nei regimi a base di oxaliplatino.

Capecitabina è stata anche utilizzata in associazione con oxaliplatino nel trattamento del tumore gastrico avanzato. Studi con capecitabina in monoterapia indicano che capecitabina esercita un'attività nel tumore gastrico avanzato.

#### *Tumore del colon e del colon-retto e tumore gastrico avanzato: meta-analisi*

Una meta-analisi di sei studi clinici (studi SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) supporta l'uso di capecitabina in sostituzione del 5-FU in monoterapia e nel trattamento di associazione del tumore gastrointestinale. L'analisi accorpata include 3097 pazienti trattati con regimi contenenti capecitabina e 3074 pazienti trattati con regimi contenenti 5-FU. La sopravvivenza globale mediana è stata di 703 giorni (IC 95% 671-745) nei pazienti trattati con regimi contenenti capecitabina e di 683 giorni (IC 95% 646-715) in quelli trattati con regimi contenenti 5-FU. L'hazard ratio

per la sopravvivenza globale è stato di 0,94 (IC 95% 0,89-1,00,  $p=0,0489$ ), il che indica che i regimi contenenti capecitabina sono non inferiori a quelli contenenti 5-FU.

### Tumore della mammella

#### Terapia di associazione con capecitabina e docetaxel nel tumore della mammella localmente avanzato o metastatico

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato e controllato supportano l'utilizzo di capecitabina in associazione a docetaxel per il trattamento delle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo l'insuccesso della chemioterapia citotossica, compresa un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state randomizzate al trattamento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane, seguiti da un periodo di intervallo di una settimana, e docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane). 256 pazienti sono state randomizzate al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di un'ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio di associazione capecitabina + docetaxel ( $p=0,0126$ ). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (capecitabina + docetaxel) vs 352 giorni (docetaxel da solo). I ratei globali di risposta oggettiva riscontrati nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono stati del 41,6% (capecitabina + docetaxel) vs il 29,7% (docetaxel da solo);  $p=0,0058$ . Il tempo alla progressione della malattia è stato superiore nel braccio di associazione capecitabina + docetaxel ( $p<0,0001$ ). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (capecitabina + docetaxel) rispetto a 128 giorni (docetaxel da solo).

#### Monoterapia con capecitabina dopo il fallimento dei taxani e della chemioterapia contenente antracicline e nei casi in cui la terapia con antracicline non è indicata

I dati di due studi clinici multicentrici di fase II supportano l'utilizzo di capecitabina in monoterapia per il trattamento delle pazienti dopo il fallimento dei taxani e della chemioterapia contenente un'antraciclina o nei casi in cui non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline. In questi studi clinici 236 pazienti in totale sono state trattate con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane, seguiti da un periodo di intervallo di una settimana). Le percentuali globali di risposta oggettiva (valutazione dello sperimentatore) sono stati del 20% (primo studio) e del 25% (secondo studio). Il tempo mediano alla progressione è stato rispettivamente di 93 e 98 giorni. La sopravvivenza mediana è stata rispettivamente di 384 e 373 giorni.

### Tutte le indicazioni

Una metanalisi di 14 studi clinici con dati provenienti da oltre 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o in associazione con diversi regimi chemioterapici in molteplici indicazioni (tumore del colon, del colon-retto, dello stomaco e della mammella) ha dimostrato che i pazienti in trattamento con capecitabina che hanno sviluppato la sindrome mano-piede (SMP) hanno beneficiato di una sopravvivenza globale più prolungata rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato tale sindrome: sopravvivenza globale mediana 1100 giorni (IC 95% 1007-1200) vs 691 giorni (IC 95% 638-754), con un hazard ratio di 0,61 (IC 95% 0,56-0,66).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di capecitabina è stata valutata nell'ambito di un intervallo di dosaggio compreso tra 502 e 3514 mg/m<sup>2</sup>/die. I parametri di capecitabina, di 5'-deossi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) e di 5'-deossi-5-fluorouridina (5'-DFUR) misurati nei giorni 1 e 14 erano simili. L'AUC del 5-FU il giorno 14 era superiore del 30-35%. La riduzione della dose di capecitabina diminuisce l'esposizione sistemica al 5-FU in maniera più che dose-proporzionale, a causa della farmacocinetica non lineare relativa al metabolita attivo.

### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale capecitabina viene assorbita rapidamente ed estesamente; successivamente si converte completamente nei metaboliti 5'-DFCR e 5'-DFUR. La somministrazione insieme al cibo diminuisce il tasso di assorbimento di capecitabina, ma provoca soltanto un effetto minore sull'AUC di 5'-DFUR e sull'AUC del successivo metabolita 5-FU. Alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> al giorno 14, somministrati dopo l'assunzione di cibo, le concentrazioni plasmatiche massime (C<sub>max</sub> in µg/ml) di capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL sono state rispettivamente di 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 e 5,46. Il tempo per il raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime (T<sub>max</sub> in ore) è stato rispettivamente di 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 e 3,34. I valori di AUC<sub>0-∞</sub> in µg•h/ml sono stati rispettivamente di 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 e 36,3.

### Distribuzione

Studi *in vitro* sul plasma umano hanno evidenziato che capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU si legano alle proteine, principalmente all'albumina, in percentuali rispettivamente pari a 54%, 10%, 62% e 10%.

### Metabolismo

Capecitabina viene dapprima metabolizzata mediante carbossilesterasi epatica in 5'-DFCR, che viene poi convertita in 5'-DFUR tramite citidina deaminasi, localizzata principalmente nei tessuti del fegato e del tumore. Si verifica poi un'ulteriore attivazione catalitica del 5'-DFUR a opera della timidina fosforilasi (ThyPase). Gli enzimi coinvolti nell'attivazione catalitica si trovano nei tessuti tumorali, ma anche nei tessuti sani, sebbene in genere in quantità inferiore. La biotrasformazione sequenziale enzimatica di capecitabina in 5-FU induce maggiori concentrazioni all'interno dei tessuti neoplastici. Nel caso dei tumori del colon-retto, la generazione di 5-FU sembra essere in gran parte localizzata nelle cellule stromali del tumore. Dopo la somministrazione orale di capecitabina a pazienti con tumore del colon-retto, il rapporto della concentrazione di 5-FU nei tumori colon-rettali rispetto ai tessuti adiacenti è stato di 3,2 (intervallo da 0,9 a 8,0). Il rapporto della concentrazione di 5-FU nel tumore rispetto al



plasma è stato di 21,4 (intervallo da 3,9 a 59,9, n=8), mentre il rapporto nei tessuti sani rispetto al plasma è stato di 8,9 (intervallo da 3,0 a 25,8, n=8). Una volta misurata, l'attività della timidina fosforilasi è risultata essere 4 volte superiore nel tumore colon-rettale primario rispetto al tessuto normale adiacente. Sulla base di studi di immunoistochimica, la timidina fosforilasi sembra essere in gran parte localizzata nelle cellule stromali del tumore.

Il 5-FU viene successivamente catabolizzato dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) in diidro-5-fluorouracile (FUH<sub>2</sub>), metabolita meno tossico. La diidropirimidasi agisce sull'anello pirimidinico per ottenere l'acido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Infine, la β-ureido-propionasi scinde il FUPA in α-fluoro-β-alanina (FBAL), che viene eliminata con le urine. L'attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è il fattore limitante. La carenza di DPD può indurre un aumento della tossicità di capecitabina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$  in ore) di capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL è stata rispettivamente di 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 e 3,23. Capecitabina e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine; il 95,5% della dose somministrata di capecitabina è stato rinvenuto nelle urine. L'escrezione fecale è minima (2,6%). Il principale metabolita escretato nelle urine è FBAL, che rappresenta il 57% della dose somministrata. Circa il 3% della dose somministrata viene escretato nelle urine come farmaco immodificato.

#### Terapia in associazione

Studi di fase I sulla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel o paclitaxel e viceversa non hanno dimostrato alcun effetto da parte di capecitabina sulla farmacocinetica ( $C_{max}$  e AUC) di docetaxel o paclitaxel, né alcun effetto di docetaxel o paclitaxel sulla farmacocinetica di 5'-DFUR.

#### Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

In seguito al trattamento con capecitabina somministrata alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno a 505 pazienti affetti da tumore del colon-retto è stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione. Il sesso, la presenza o l'assenza di metastasi epatica al basale, lo Status della Performance secondo Karnofsky, la bilirubina totale, l'albumina sierica, ASAT e ALAT non hanno influito in maniera statisticamente significativa sulla farmacocinetica di 5'-DFUR, 5-FU e FBAL.

#### *Pazienti con insufficienza epatica dovuta a metastasi del fegato*

Secondo quanto osservato in uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti tumorali con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata dovuta a metastasi del fegato, la biodisponibilità di capecitabina e l'esposizione a 5-FU possono aumentare rispetto ai pazienti senza insufficienza epatica. Non vi sono disponibili nei pazienti con grave insufficienza epatica.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Sulla base di uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti tumorali con compromissione della funzionalità renale da lieve a grave, non si ha alcuna prova di un effetto della clearance della creatinina sulla farmacocinetica del farmaco immodificato e di 5-FU. È stato osservato che la clearance della creatinina influenza l'esposizione sistemica a 5'-DFUR (aumento del 35% dell'AUC quando la clearance della creatinina diminuisce del 50%) e a FBAL (aumento del 114% dell'AUC quando la clearance della creatinina diminuisce del 50%). FBAL è un metabolita privo di attività anti-proliferativa.

#### *Pazienti anziani*

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, che ha compreso pazienti di un'ampia gamma di età (da 27 a 86 anni), di cui 234 (46%) di età superiore o uguale a 65 anni, l'età non influisce sulla farmacocinetica di 5'-DFUR e 5-FU. L'AUC di FBAL è aumentata con l'età (un incremento del 20% dell'età comporta un incremento del 15% nell'AUC di FBAL). Tale incremento è probabilmente dovuto a un'alterazione della funzionalità renale.

#### *Fattori etnici*

In seguito alla somministrazione orale di 825 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al giorno per 14 giorni, pazienti giapponesi (n=18) hanno avuto una C<sub>max</sub> inferiore di circa il 36% e un'AUC inferiore del 24% per capecitabina rispetto ai pazienti di razza caucasica (n=22). I pazienti giapponesi hanno anche avuto una C<sub>max</sub> inferiore di circa il 25% e un'AUC inferiore del 34% per FBAL rispetto ai pazienti di razza caucasica. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota. Non sono state riscontrate differenze significative nell'esposizione ad altri metaboliti (5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel corso di studi sulla tossicità a dosi ripetute, la somministrazione orale giornaliera di capecitabina alle scimmie cynomolgus e ai topi ha prodotto effetti tossici a livello gastrointestinale e dei sistemi ematopoietico e linfatico, come è tipico delle fluoropirimidine. Tali tossicità sono state reversibili. Con capecitabina è stata osservata tossicità della cute, caratterizzata da alterazioni degenerative/regressive. Capecitabina non ha evidenziato tossicità

epatica e del SNC. Nella scimmia cynomolgus è stata rilevata tossicità cardiovascolare (per esempio prolungamento dell'intervallo PR e dell'intervallo QT) dopo somministrazione per via endovenosa (100 mg/kg), ma non dopo somministrazioni a dosi ripetute (1379 mg/m<sup>2</sup>/die) per via orale.

Uno studio di carcinogenicità nel topo della durata di due anni non ha prodotto alcuna evidenza di carcinogenicità dovuta a capecitabina.

Nel corso di studi standard sulla fertilità, nei topi femmina che hanno assunto capecitabina è stata osservata compromissione della fertilità; tale effetto è risultato comunque reversibile dopo un periodo di sospensione del farmaco. Inoltre, durante uno studio di 13 settimane si sono verificate alterazioni atrofiche e degenerative negli organi riproduttivi dei topi maschi; tali effetti si sono tuttavia rivelati reversibili dopo un periodo di sospensione del farmaco (vedere paragrafo 4.6).

Nel corso di studi sulla embriotossicità e teratogenicità nel topo sono stati osservati aumenti dose-correlati del riassorbimento fetale e della teratogenicità. Nella scimmia sono stati osservati aborti e letalità embrionale a dosi elevate, ma senza alcuna evidenza di teratogenicità.

Capecitabina non è risultata mutagena *in vitro* per i batteri (test di Ames) o per le cellule di mammifero (test di mutazione del gene V79/HPRT di criceto cinese). Tuttavia, come per altri analoghi nucleosidici (per esempio 5-FU), capecitabina è risultata clastogenica nei linfociti umani (*in vitro*) e si è verificato un trend positivo nel test (*in vivo*) del micronucleo nel midollo osseo del topo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

lattosio monoidrato  
cellulosa microcristallina  
croscarmellosa sodica  
ipromellosa  
magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa:*

ipromellosa  
talco  
biossido di titanio (E171)  
ferro ossido rosso (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di Capecitabina Sandoz sono confezionate in blister in PVC/PVDC (250/120 µm) - foglio di Al (20 µm) inseriti in scatole di cartone contenenti 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 110, 112, 120 e 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni 1,  
21040 Origgio (VA)  
Italia

## **7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041937018 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

041937020 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

041937032 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

041937044 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

041937057 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

041937069 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 80 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937071 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937083 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937095 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937107 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 110 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937119 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937121 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937133 - "150 Mg Compresse Rivestite Con Film" 180 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937160 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937172 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937184 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937196 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937208 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937210 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 80 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937222 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937234 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937246 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937259 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 110 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937261 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937273 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
041937285 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 180 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco