

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Capecitabina SUN 150 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di capecitabina.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 20,69 mg di lattosio anidro.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Capecitabine SUN 150 mg compresse rivestite con film, 11.5 mm x 5.7 mm sono compresse di colore pesca chiaro, di forma biconvessa, ovali, con impresso '150' su un lato e liscia sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Capecitabina è indicato per la terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III (Dukes C) (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina è indicato per il trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato in associazione a un regime a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina in associazione a docetaxel (vedere paragrafo 5.1) è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina. Inoltre, capecitabina è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per i quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

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

Capecitabina deve essere prescritto esclusivamente da un medico specializzato nell'uso di medicinali antineoplastici. Per tutti i pazienti è raccomandato un attento monitoraggio durante il primo ciclo di trattamento.

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di tossicità grave o di progressione della malattia. I calcoli della dose standard e ridotta in base alla superficie corporea per dosaggi iniziali di capecitabina di 1250 mg/m<sup>2</sup> e 1000 mg/m<sup>2</sup> sono dettagliati rispettivamente nelle tabelle 1 e 2.

### Posologia

Posologia consigliata (vedere paragrafo 5.1):

### Monoterapia

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

Nel trattamento in monoterapia, la dose iniziale consigliata di capecitabina nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, del colon-retto metastatico o del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico è 1250 mg/m<sup>2</sup>, somministrata due volte al giorno (mattino e sera; dose totale giornaliera pari a 2500 mg/m<sup>2</sup>) per 14 giorni, seguita da un periodo di 7 giorni di intervallo. La terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon in stadio III è consigliata per un totale di 6 mesi.

### Terapia di associazione

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

Nel trattamento di associazione, la dose iniziale consigliata di capecitabina deve essere ridotta a 800 - 1000 mg/m<sup>2</sup>, se somministrata due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo o a 625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno se somministrata continuamente (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'introduzione di bevacizumab in regime di associazione non ha effetto sulla dose iniziale di capecitabina. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina più cisplatino occorre iniziare, prima della somministrazione di cisplatino, una pre-medicazione per mantenere un'adeguata idratazione e un trattamento antiemetico, in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cisplatino. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina più oxaliplatino si raccomanda di eseguire la premedicazione con antiemetici, in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di oxaliplatino. Nei pazienti affetti da tumore del colon in stadio III si raccomanda una durata di 6 mesi del trattamento adiuvante.

#### *Carcinoma della mammella*

In associazione a docetaxel, la dose iniziale consigliata di capecitabina nel trattamento del carcinoma della mammella metastatico è 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo, in associazione a docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina e docetaxel, prima della somministrazione di docetaxel, occorre iniziare una pre-medicazione con un corticosteroide orale, come desametasone, in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di docetaxel.

### Calcolo della dose di capecitabina

Tabella 1 Calcolo della dose standard e ridotta di capecitabina in base alla superficie corporea, alla dose iniziale di 1250 mg/m<sup>2</sup>

Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose di 1250 mg/m <sup>2</sup> (due volte al giorno)				
	Dose piena 1250 mg/m <sup>2</sup>	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna somministrazione (da assumere al mattino e alla sera)		Dose ridotta (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dose ridotta (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
	Dose per singola somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per singola somministrazione (mg)	Dose per singola 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 della dose standard e ridotta di capecitabina in base alla superficie corporea, alla dose iniziale di 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Dosaggio di 1000 mg/m <sup>2</sup> (due volte al giorno)				
	Dose piena  1000 mg/m <sup>2</sup>	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna somministrazione (da assumere 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 singola somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per singola somministrazione (mg)	Dose per singola 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 posologia durante il trattamento

#### Generale

La tossicità causata dalla somministrazione di capecitabina può essere gestita con trattamento sintomatico e/o modifica della dose (interruzione del trattamento o riduzione della dose). Una volta ridotta, la dose non deve essere aumentata successivamente. In caso di tossicità che a giudizio del medico curante difficilmente possono diventare serie o letali, come l'alopecia, l'alterazione del gusto, le alterazioni delle unghie, il trattamento può essere continuato alla stessa dose senza riduzione o interruzione. I pazienti che assumono capecitabina devono essere informati sulla necessità di interrompere il trattamento immediatamente se si verifica una tossicità di grado moderato o grave. Le dosi di capecitabina escluse a causa di tossicità non possono essere sostituite. Qui di seguito sono riportate le modifiche della dose consigliate in caso di tossicità:

Tabella 3 Schema di riduzione della dose di capecitabina (ciclo di 3 settimane o trattamento continuo)

Gradi di tossicità*	Modifiche posologiche durante un ciclo di terapia	Aggiustamento posologico per il ciclo/la dose successivo/a (% della dose iniziale)
• <i>Grado 1</i>	Mantenere il livello della dose	Mantenere il livello della dose
• <i>Grado 2</i>		
- Prima comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	100%
- Seconda comparsa		75%
- Terza comparsa		50%
- Quarta comparsa	Interruzione permanente del trattamento	Non applicabile
• <i>Grado 3</i>		

<b>Gradi di tossicità*</b>	<b>Modifiche posologiche durante un ciclo di terapia</b>	<b>Aggiustamento posologico per il ciclo/la dose successivo/a (% della dose iniziale)</b>
- Prima comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	75%
-Seconda comparsa		50%
-Terza comparsa	Interruzione permanente del trattamento	Non applicabile
• <i>Grado 4</i>		
- Prima comparsa	Interruzione permanente o Qualora la continuazione del trattamento rappresentasse un vantaggio reale per il paziente, interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	50%
- Seconda comparsa	Interruzione permanente	Non applicabile

\*Secondo i Criteri Comuni di Tossicità (versione 1) del National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CGT) o i Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTCAE) del Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versione 4.0. Per la sindrome mano-piede e l'iperbilirubinemia, vedere paragrafo 4.4.

#### *Ematologia*

I pazienti con conta 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 esami di laboratorio non pianificati durante un ciclo di trattamento mostrino che la conta dei neutrofili scende al di sotto di  $1,0 \times 10^9/l$  o che la conta piastrinica scende al di sotto di  $75 \times 10^9/l$ , il trattamento con capecitabina deve essere interrotto.

#### *Modifiche della dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata come ciclo di 3 settimane in associazione ad altri medicinali*

Quando capecitabina è utilizzata in cicli di 3 settimane in associazione ad altri medicinali, le modifiche della dose per tossicità devono essere eseguite in conformità alla precedente tabella 3 per capecitabina e in conformità al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'altro/gli altri medicinale/i.

All'inizio del ciclo di trattamento, se è indicato un posticipo del trattamento o per capecitabina o per l'altro/gli altri medicinale/i, la somministrazione di tutti i medicinali deve essere posticipata fino al raggiungimento dei requisiti per la ripresa della somministrazione di tutti i medicinali.

Durante il ciclo di trattamento, per quelle tossicità considerate dal medico curante non correlate a capecitabina, il trattamento con capecitabina deve essere continuato e la dose dell'altro medicinale aggiustata secondo le relative informazioni prescrittive.

Se l'altro/gli altri medicinale/i deve/devono essere interrotto/i definitivamente, il trattamento con capecitabina può essere ripreso una volta raggiunti i requisiti per la reintroduzione di capecitabina.

Questo approccio si applica a tutte le indicazioni e a tutte le popolazioni particolari di pazienti.

#### *Modifiche della dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata come trattamento continuo in associazione ad altri medicinali*

Le modifiche della dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata come trattamento continuo in associazione ad altri medicinali devono essere eseguite in accordo alla precedente tabella 3 per capecitabina e in conformità al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'altro/gli altri medicinale/i.

## Aggiustamenti posologici in particolari popolazioni di pazienti

### *Compromissione della funzione epatica*

Non vi sono sufficienti dati di sicurezza ed efficacia per poter fornire indicazioni sugli aggiustamenti posologici per i pazienti con compromissione della funzione epatica. Non esistono dati relativi all'insufficienza epatica dovuta a cirrosi o ad epatite.

### *Compromissione della funzione renale*

Capecitabina è controindicata in pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min [Cockcroft e Gault] al basale). L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 in pazienti con moderata compromissione della funzione renale (clearance della creatinina pari a 30-50 ml/min al basale) è maggiore rispetto alla popolazione totale. Si raccomanda una riduzione al 75% per una dose iniziale pari a 1250 mg/m<sup>2</sup> nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale al basale. Non è richiesta una riduzione della dose per una dose iniziale di 1000 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con insufficienza renale moderata al basale. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con lieve compromissione della funzione renale (clearance della creatinina pari a 51-80 ml/min al basale). Se il paziente sviluppa un evento avverso di grado 2, 3 o 4 durante il trattamento, sono consigliabili un attento monitoraggio e l'interruzione immediata del trattamento, e la dose successiva deve essere aggiustata come indicato nella precedente Tabella 3. Se durante il trattamento la clearance della creatinina calcolata scende al di sotto di 30 ml/min, capecitabina deve essere interrotto. Queste raccomandazioni sugli aggiustamenti posologici in caso di compromissione della funzione renale si applicano sia alla monoterapia che all'uso in associazione (vedere anche paragrafo "Anziani" riportato di seguito).

### *Anziani*

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

Quando capecitabina è stata usata in associazione ad altri agenti, i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) hanno manifestato più reazioni avverse al farmaco di grado 3 e 4, comprese quelle che hanno portato all'interruzione del trattamento, rispetto ai pazienti più giovani. È consigliabile un attento monitoraggio dei pazienti di età  $\geq 60$  anni.

- *In associazione a docetaxel:* nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni si è osservato un aumento dell'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 correlate al trattamento e di reazioni avverse serie 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) in pazienti di età uguale o superiore a 60 anni. Se non si manifesta tossicità in pazienti di età  $\geq 60$  anni trattati con una dose iniziale ridotta di capecitabina in associazione a docetaxel, la dose di capecitabina può essere cautamente incrementata a 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno.

### *Popolazione pediatrica*

Non c'è un uso rilevante di capecitabina nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del carcinoma del colon, colon-retto, gastrico e della mammella.

### Modo di somministrazione

Le compresse di Capecitabine SUN devono essere ingerite con acqua entro 30 minuti dalla fine del pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al fluoro uracile.
- Anamnesi di reazioni gravi o inattese alla terapia con fluoro pirimidine.
- Nei pazienti con noto deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) (vedere paragrafo 4.4).
- Durante la gravidanza e l'allattamento.

- Nei pazienti affetti da forme gravi di leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.
- Nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica.
- Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).
- Durante il trattamento con sorivudina o suoi analoghi chimicamente correlati, come la brivudina (vedere paragrafo 4.5).
- Se esistono controindicazioni ad uno qualsiasi dei medicinali nel regime di associazione, tale medicinale non deve essere utilizzato.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le *tossicità che limitano la dose* comprendono diarrea, dolore addominale, nausea, stomatite e sindrome mano-piede (reazione cutanea mano-piede, eritrodisestesia palmo-plantare). La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile e non necessita di interruzione permanente della terapia, anche se può rendersi necessaria una sospensione o riduzione dei dosaggi.

*Diarrea.* I pazienti con diarrea grave devono essere attentamente monitorati e, in caso di disidratazione, devono essere loro somministrati liquidi ed elettroliti. Possono essere somministrati trattamenti antidiarroici standard (ad es. loperamide). Per diarrea di grado 2 secondo i Criteri Comuni di Tossicità del NCIC si intende un incremento da 4 a 6 scariche al giorno o scariche notturne, per diarrea di grado 3 un incremento da 7 a 9 scariche al giorno o incontinenza e malassorbimento, e per diarrea di grado 4 un incremento  $\geq 10$  scariche al giorno o diarrea molto 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 quando insorge. I pazienti con anoressia, astenia, nausea, vomito o diarrea possono rapidamente andare incontro a disidratazione. La disidratazione può causare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con una preesistente compromissione della funzionalità renale o quando la capecitabina viene somministrata in associazione a farmaci nefrotossici noti. L'insufficienza renale acuta secondaria a disidratazione potrebbe essere potenzialmente 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 ogni causa precipitante corretta o controllata. Modifiche della dose devono essere effettuate per l'evento avverso precipitante secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

*Sindrome mano-piede* (nota anche come reazione cutanea mano-piede o eritrodisestesia palmo-plantare o eritema delle estremità indotto da chemioterapia). La sindrome mano-piede di grado 1 è definita come intorpidimento, disestesia/parestesia, formicolio, edema o eritema indolori delle mani e/o dei piedi e/o fastidio che non impedisce il normale svolgimento delle attività del paziente. La sindrome mano-piede di grado 2 è definita come eritema ed edema dolorosi alle mani e/o ai piedi e/o fastidio che influisce sullo svolgimento delle 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 rende impossibile l'attività lavorativa del paziente o lo svolgimento delle attività quotidiane. Se dovesse verificarsi sindrome mano-piede di grado 2 o 3 sospendere la somministrazione di capecitabina fino alla risoluzione o alla riduzione dell'intensità dei sintomi al grado 1. A seguito della manifestazione della sindrome mano-piede di grado 3, le dosi successive di capecitabina devono essere diminuite. Quando capecitabina e cisplatino sono utilizzati in associazione, non è raccomandato l'uso della vitamina B6 (piridossina) per il trattamento sintomatico o di profilassi secondaria della sindrome mano-piede, in quanto casi pubblicati hanno dimostrato che può ridurre l'efficacia di cisplatino. Ci sono alcune evidenze che dexpanthenolo è efficace per la profilassi della sindrome mano-piede in pazienti trattati con capecitabina.

*Cardiotossicità.* La terapia con fluoropirimidine è stata associata a cardiotossicità, comprendente infarto del miocardio, angina, aritmia, shock cardiogeno, morte improvvisa e alterazioni elettrocardiografiche (inclusi casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT). Tali reazioni avverse possono verificarsi più comunemente nei pazienti con precedente anamnesi di coronaropatia.

Dai pazienti che assumevano capecitabina sono stati segnalati aritmia cardiaca (comprendente fibrillazione ventricolare, torsione di punta e bradicardia), angina pectoris, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia. In caso di pazienti con anamnesi di cardiopatia, aritmia e angina pectoris significative occorre prestare particolare cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Ipo- o ipercalcemia.* Durante il trattamento con capecitabina sono stati segnalati casi di ipo- o ipercalcemia. In caso di pazienti con pre-esistente storia di ipo- o ipercalcemia occorre prestare particolare cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Malattie del sistema nervoso centrale o periferico.* I pazienti affetti da malattie del sistema nervoso centrale o periferico, per esempio metastasi cerebrale o neuropatia, devono essere considerati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Diabete mellito o disturbi elettrolitici.* I pazienti affetti da diabete mellito o disturbi elettrolitici, vista la possibilità di aggravamento durante il trattamento con capecitabina, devono essere considerati con cautela.

*Anticoagulanti cumarino-derivati.* In uno studio sull'interazione con la somministrazione di una singola dose di warfarin, si è registrato un significativo incremento dell'AUC media (+57%) di S-warfarin. Questi dati suggeriscono un'interazione, probabilmente dovuta all'inibizione dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 da parte della capecitabina. I pazienti che assumono anticoagulanti orali cumarino-derivati insieme a capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di alterazioni dei parametri della coagulazione (INR o tempo di protrombina) e la dose degli anticoagulanti deve essere aggiustata di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

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

*Compromissione della funzione renale.* L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 in pazienti affetti da moderata compromissione della funzione renale (clearance della creatinina pari a 30-50 ml/min) è maggiore rispetto alla popolazione globale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

*Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).* La tossicità rara, inattesa e grave (per es. stomatite, diarrea, neutropenia e neurotossicità) associata a 5FU è stata correlata a un deficit dell'attività della DPD. Pertanto non può essere escluso un nesso tra la diminuzione dei livelli della DPD e l'aumento degli effetti tossici potenzialmente letali del 5-FU.

I pazienti con deficit di DPD noto non devono essere trattati con capecitabina (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con deficit di DPD non identificato che vengono trattati con capecitabina possono verificarsi tossicità potenzialmente letali come episodi di sovradosaggio acuto (vedere paragrafo 4.9). In caso di tossicità acuta di grado 2-4 il trattamento deve essere sospeso immediatamente fino a quando la tossicità osservata non si risolve. La sospensione definitiva del trattamento deve essere presa in considerazione 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 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, si deve procedere all'interruzione permanente di questo medicinale.

*Eccipienti.* 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 ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### Interazioni con altri medicinali

*Substrati del citocromo P-450 2C9:* oltre agli studi su warfarin, non sono stati condotti altri studi formali di interazione farmaco-farmaco tra capecitabina e altri substrati di CYP2C9. Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare capecitabina insieme ai substrati di 2C9 (ad esempio la fenitoina). Vedere anche interazione con altri anticoagulanti cumarino-derivati, e paragrafo 4.4.

*Anticoagulanti cumarino-derivati:* in pazienti trattati contemporaneamente con capecitabina e anticoagulanti cumarino-derivati, come per esempio warfarin e fenprocumone, sono state riferite alterazioni dei parametri della coagulazione e/o emorragie. Tali reazioni si sono in un arco di tempo compreso tra qualche giorno e 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 sull'interazione farmacocinetica, dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg di warfarin, il trattamento con capecitabina ha aumentato del 57% l'AUC di S-warfarin con un incremento del 91% del valore di INR. Poiché il metabolismo di R-warfarin non è stato alterato, questi dati suggeriscono che la capecitabina riduce l'isoenzima 2C9 ma non ha effetti sugli isoenzimi 1A2 e 3A4. I pazienti che assumono anticoagulanti cumarino-derivati in concomitanza con capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di 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 registrati incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, con conseguente comparsa di sintomi da intossicazione da fenitoina in singoli casi. I pazienti che assumono fenitoina in concomitanza con capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

*Acido folinico/acido folico:* uno studio sull'associazione di capecitabina ad acido folinico ha mostrato che l'acido folinico non ha effetti significativi sulla farmacocinetica di capecitabina e dei suoi metaboliti. Tuttavia, l'acido folinico produce effetti sulla farmacodinamica di capecitabina la cui tossicità può risultare incrementata dall'acido folinico: la dose massima tollerata (MTD) di capecitabina in monoterapia a regimi intermittenti è 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, mentre quando la capecitabina era associata ad acido folinico (30 mg p.o. due volte al giorno) la dose massima tollerata scendeva a soltanto 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno. L'incremento di tossicità può essere rilevante quando si passa da 5-FU/LV ad un regime a base di capecitabina. A causa della somiglianza tra l'acido folinico e l'acido folico la tossicità incrementata può anche essere rilevante con l'integrazione di acido folico nel trattamento di deficit da folati.

*Sorivudina e analoghi:* è stata riportata un'interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa tra sorivudina e 5-FU, risultante dall'inibizione della diidropirimidina deidrogenasi da parte della sorivudina. Questa interazione, che porta ad un aumento della tossicità della fluoropirimidina, è potenzialmente fatale. Per questo motivo capecitabina non deve essere somministrata in concomitanza con sorivudina o i suoi analoghi chimicamente correlati, come la brivudina (vedere paragrafo 4.3). È necessario osservare un periodo di riposo di almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con sorivudina o con i suoi analoghi chimicamente correlati come la 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 della capecitabina. Si è verificato un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche della 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. Si deve evitare l'uso concomitante di allopurinolo e capecitabina.

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

*Radioterapia:* la dose massima tollerata (MTD) di capecitabina in monoterapia utilizzando il regime intermittente è di 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno mentre, quando combinato con radioterapia per il carcinoma del retto, la dose massima tollerata (MTD) di capecitabina è 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, usando o una somministrazione continua o una somministrazione giornaliera da lunedì a venerdì in concomitanza al ciclo di trattamento radioterapico di 6 settimane.

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

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

#### Interazione con il cibo

In tutti gli studi clinici i pazienti erano stati informati di dover assumere capecitabina nei 30 minuti successivi al pasto. Poiché gli attuali dati relativi alla sicurezza e all'efficacia si basano sulla somministrazione del medicinale con cibo, si raccomanda di somministrare capecitabina con il cibo. La somministrazione con il cibo diminuisce la percentuale di assorbimento di capecitabina (vedere paragrafo 5.2).

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

### Donne in età fertile /Contracezione in uomini e donne

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate al fine di evitare il rischio di gravidanza durante il trattamento con capecitabina. In caso di gravidanza durante il trattamento con capecitabina, la paziente dovrà essere informata relativamente al rischio potenziale per il feto. Durante il trattamento deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace.

### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi con capecitabina su donne in gravidanza; si può tuttavia ritenere che capecitabina, se somministrata a donne in stato di gravidanza possa provocare danni al feto. In studi sulla tossicità a livello della riproduzione svolti sugli animali, la somministrazione di capecitabina ha provocato letalità embrionale e teratogenicità. Questi risultati sono gli effetti attesi dei derivati della fluoropirimidina. Capecitabina è controindicata in gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se capecitabina sia escreta nel latte materno. Nel latte del topo durante il periodo dell'allattamento sono state rinvenute notevoli quantità di capecitabina e dei suoi metaboliti. Sospendere l'allattamento al seno durante il periodo di trattamento con capecitabina.

### Fertilità

Non vi sono dati su capecitabina e sul suo impatto sulla fertilità. Gli studi registrativi di capecitabina hanno incluso donne in età fertile e uomini solo se disponibili ad utilizzare per tutta la durata dello studio e per un periodo successivo ragionevole un metodo contraccettivo adeguato per evitare la gravidanza. 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 influenza in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Capecitabina può indurre capogiri, stato di affaticamento e nausea.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo globale di sicurezza di capecitabina si basa sui dati relativi a più di 3000 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o con capecitabina in associazione a differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni. I profili di sicurezza della monoterapia con capecitabina nelle popolazioni di pazienti con carcinoma metastatico della mammella, carcinoma colorettole metastatico e carcinoma del colon in ambito adiuvante sono simili. Vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sugli studi principali, inclusi i disegni dello studio e i risultati di efficacia più importanti.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate al trattamento più comunemente segnalate e/o clinicamente rilevanti sono state disturbi gastrointestinali (specialmente diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, stomatite), sindrome mano-piede (eritrodissesi palmoplantare), affaticamento, astenia, anoressia, cardiotoxicità, peggioramento della funzionalità renale ove la funzione renale fosse già precedentemente alterata e trombosi/embolia.

##### Riepilogo delle reazioni avverse in forma tabulare

Le ADR considerate dallo sperimentatore come possibilmente, probabilmente o lontanamente 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 loro frequenza sono usati i seguenti termini: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le ADR sono riportate in ordine di gravità decrescente.

##### Capecitabina in monoterapia

La tabella 4 elenca le ADR associate all'uso di capecitabina in monoterapia sulla base di un'analisi aggregata dei dati sulla sicurezza relativi a tre studi principali che hanno incluso oltre 1900 pazienti (studi M66001, SO14695 e SO14796). Le ADR sono state inserite nello specifico gruppo di frequenza secondo l'incidenza globale derivante dall'analisi aggregata.

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

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non comune</b> <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Infezioni ed 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	

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non comune</b> <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<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 (INR)/ 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, Attacco di panico, Depressione dell'umore, Riduzione della libido	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	-	Cefalea, Letargia, Capogiro, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Disturbi della memoria, Atassia, Sincope, Disturbi dell'equilibrio, Disturbi sensoriali, Neuropatia periferica	Leucoencefalopatia tossica (molto raro)
<i>Patologie dell'occhio</i>	-	Aumento della lacrimazione, Congiuntivite, Irritazione dell'occhio	Ridotta acuità visiva, Diplopia	Stenosi del dotto lacrimale (raro), Disturbi della cornea (raro), Cheratite (raro), Cheratite puntata (raro)
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	-	-	Vertigini, Dolore all'orecchio	
<i>Patologie cardiache</i>	-	-	Angina instabile, Angina pectoris, Ischemia miocardica, Fibrillazione atriale, Aritmia, Tachicardia, Tachicardia sinusale, Palpitazioni	Fibrillazione ventricolare (raro), Prolungamento dell'intervallo QT (raro), Torsione di punta (raro), Bradicardia (raro), Vasospasmo (raro)

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non comune</b> <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Patologie vascolari</i>	-	Tromboflebite	Trombosi venosa profonda, Ipertensione, Petecchie, Ipotensione, Vampate di calore, 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 all'addome superiore, Dispepsia, Flatulenza, Secchezza delle fauci	Ostruzione intestinale, Ascite, Enterite, Gastrite, Disfagia, Dolore all'addome inferiore, Esofagite, Disturbi addominali, Malattia da reflusso gastroesofageo, Colite, Sangue nelle feci	
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Iperbilirubinemia, Anomalie nei test di funzionalità epatica	Ittero	Insufficienza epatica (raro), Epatite colestatica (raro)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Rash, Alopecia, Eritema, Pelle secca, Prurito, Iperpigmentazione cutanea, Rash maculare, Desquamazione della pelle, Dermatite, Disturbi della pigmentazione, Disturbi ungueali	Vescicola, Ulcerazione della pelle, Rash, Orticaria, Reazione da fotosensibilità, Eritema palmare, Rigonfiamento facciale, Porpora, Sindrome da "rievocazione" della radiazione	Lupus eritematoso cutaneo (raro), Gravi reazioni cutanee, quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (molto raro) (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	-	Dolore alle estremità, Dolore alla schiena, Artralgia	Rigonfiamento 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 riproduttivo e della mammella</i>	-	-	Emorragia vaginale	
<i>Patologie sistemiche e</i>	Affaticamento, Astenia	Piressia, Edema periferico, Malessere,	Edema, Brividi, Malattia simil-	

Sistema corporeo	Molto comune <i>Tutti i gradi</i>	Comune <i>Tutti i gradi</i>	Non comune <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	Raro/Molto Raro <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Dolore toracico	influenzale, Rigidità, Aumento della temperatura corporea	

#### Capecitabina nella terapia di associazione

La tabella 5 elenca le ADR correlate all'uso di capecitabina in associazione a differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni, sulla base dei dati di sicurezza relativi a oltre 3000 pazienti. Le ADR sono state inserite nello specifico gruppo di frequenza (Molto comune o Comune) in base all'incidenza più elevata osservata negli studi clinici principali e solo se **aggiuntive** a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o se appartenenti a **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 in linea con le ADR riportate per capecitabina in monoterapia o per la monoterapia con il medicinale di associazione (in letteratura e/o nel rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Alcune delle ADR sono reazioni che si osservano di frequente con il medicinale di associazione (ad es. la neuropatia sensoriale periferica con docetaxel o oxaliplatino, l'ipertensione con bevacizumab); tuttavia non si può escludere un peggioramento indotto dalla terapia con capecitabina.

Tabella 5 Riassunto delle ADR segnalate in pazienti trattati con capecitabina nella terapia di associazione **in aggiunta** a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o osservate **in un gruppo di frequenza più elevata** rispetto a capecitabina in monoterapia.

Sistema corporeo	Molto comune <i>Tutti i gradi</i>	Comune <i>Tutti i gradi</i>	Raro/Molto Raro <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Infezioni ed 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, +Febbre neutropenica, 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, Ipoalcemia, 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, Riduzione della vista, Vista offuscata	
<i>Patologie dell'orecchio e del</i>	-	Tinnito, Ipoacusia	

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>labirinto</i>			
<i>Patologie cardiache</i>	-	Fibrillazione atriale, Ischemia cardiaca/infarto	
<i>Patologie vascolari</i>	Edema degli arti inferiori, Iperensione, +Embolia e trombosi	Arrossamento, Ipotensione, Crisi ipertensive, Vampate di calore, Flebiti	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Mal di gola, Disestesia della faringe	Singhiozzo, Dolore faringolaringo, Disfonia	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi, Dispepsia	Emorragia gastrointestinale superiore, Ulcerazione della bocca, Gastrite, Distensione addominale, Malattia da reflusso gastroesofageo, Dolore alla bocca, Disfagia, Emorragia rettale, Dolore addominale inferiore, Disestesia orale, Parestesia orale, Ipoestesia orale, Dolore addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Alterazione della funzionalità epatica	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Alopecia, Disturbi ungueali	Iperidrosi, Eruzione 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	Insufficienza renale acuta secondaria alla disidratazione (raro)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Piressia, Debolezza, +Letargia, Intolleranza alla temperatura	Infiammazione delle mucose Dolore agli arti, Dolore, Brividi, Dolore al torace, Sindrome simil-influenzale, +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 all'incidenza più elevata osservata negli studi clinici principali sulla terapia di associazione.

#### Descrizione di una selezione di reazioni avverse

##### *Sindrome mano-piede (vedere paragrafo 4.4)*

Negli studi sulla capecitabina in monoterapia (compresi gli studi sulla terapia adiuvante nel carcinoma del colon, sul trattamento del carcinoma del colon retto metastatico e sul trattamento del carcinoma

della mammella), con la dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 ogni tre settimane, la sindrome mano-piede di qualunque grado è stata osservata con una frequenza compresa tra il 53% e il 60%; nel braccio capecitabina/docetaxel per il trattamento del carcinoma della mammella metastatico la frequenza è stata del 63%. Nella terapia con capecitabina in associazione, con la dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 ogni tre settimane, la sindrome mano-piede di qualunque grado è stata osservata con una frequenza compresa tra il 22% e il 30%.

Nell'ambito di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o capecitabina in associazione a diversi regimi chemioterapici in molteplici indicazioni (carcinoma del colon, del colon retto, gastrico e della mammella) la sindrome mano-piede di qualunque grado si è manifestata in 2066 pazienti (43%) dopo un periodo mediano di 239 giorni (IC al 95%: 201,288) dall'inizio del trattamento con capecitabina. In tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti covariate e un aumento del rischio di sviluppare la sindrome mano-piede: aumento del dosaggio iniziale di capecitabina (grammo), riduzione della dose cumulativa di capecitabina (0,1\*kg), aumento dell'intensità di dose relativa nelle prime 6 settimane, aumento della durata del trattamento in studio (settimane), avanzamento dell'età (incrementi di 10 anni), sesso femminile e buon performance status secondo l'ECOG al basale (0 vs ≥1).

#### Diarrea (vedere paragrafo 4.4)

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

I risultati di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti covariate e un aumento del rischio di sviluppare diarrea: aumento della dose iniziale di capecitabina (grammo), aumento della durata del trattamento in studio (settimane), avanzamento dell'età (incrementi di 10 anni) e sesso femminile. È stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti covariate e una riduzione del rischio di sviluppare diarrea: aumento della dose cumulativa di capecitabina (0,1\*kg) e aumento dell'intensità di dose relativa nelle prime 6 settimane.

#### Cardiotossicità (vedere paragrafo 4.4)

Oltre alle ADR descritte nelle tabelle 4 e 5, sulla base di un'analisi aggregata 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 carcinoma metastatico del colon retto e nel carcinoma 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, scompenso cardiaco, morte improvvisa ed extrasistole ventricolari.

#### Encefalopatia

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

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti in età avanzata (vedere paragrafo 4.2)*

Un'analisi dei dati sulla sicurezza in pazienti di età ≥ 60 anni trattati con capecitabina in monoterapia e un'analisi dei pazienti trattati con l'associazione terapeutica di capecitabina e docetaxel hanno mostrato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 e 4 correlate al trattamento e delle reazioni avverse serie correlate al trattamento rispetto ai pazienti di età inferiore a 60 anni. Inoltre i pazienti di età ≥60 anni trattati con capecitabina e docetaxel hanno interrotto prematuramente il trattamento a causa di reazioni avverse più frequenti rispetto ai pazienti di età inferiore a 60 anni.

I risultati di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente

significativa tra l'avanzamento dell'età (incrementi di 10 anni) e un aumento del rischio di sviluppare la sindrome mano-piede e diarrea e una riduzione del rischio di sviluppare neutropenia.

#### Sesso

I risultati di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra il sesso femminile e un aumento del rischio di sviluppare la sindrome mano-piede e diarrea e una riduzione del rischio di sviluppare neutropenia.

#### Pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)

Un'analisi dei dati sulla sicurezza in pazienti trattati con capecitabina in monoterapia (carcinoma del colon retto) con compromissione della funzione renale al basale ha mostrato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 e 4 correlate al trattamento rispetto ai pazienti con funzione renale normale (36% nei pazienti senza compromissione della funzione renale n= 268 vs rispettivamente 41% nella compromissione lieve n= 257 e 54% in quella moderata n= 59) (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con funzione renale moderatamente compromessa è stato osservato un aumento del tasso di riduzione della dose (44%) vs il 33% e il 32% nei pazienti con compromissione della funzione renale lieve o assente e un aumento dell'interruzione prematura del trattamento (21% di interruzioni nel corso dei primi due cicli) vs 5% e 8% nei pazienti con compromissione della funzione renale lieve o assente.

#### 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 riportato nell'Allegato V\*.

### **4.9 Sovradosaggio**

Le manifestazioni di sovradosaggio acuto includono nausea, vomito, diarrea, mucosite, irritazione gastrointestinale ed emorragie, nonché depressione del midollo osseo. La gestione clinica del sovradosaggio deve avvenire tramite terapia convenzionale e intervento medico di supporto al fine di correggere le manifestazioni cliniche presenti e di prevenire eventuali possibili complicanze delle stesse.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC06

La capecitabina è una fluoropirimidina carbammato non citotossica, che agisce come precursore somministrabile per via orale della forma citotossica 5-fluorouracile (5-FU). La capecitabina viene 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 benché generalmente ad una concentrazione inferiore. Nei modelli tumorali da xenotrapianto umano la capecitabina ha dimostrato di avere un effetto sinergico in associazione a docetaxel, che può essere correlato all'iperegolazione della timidina fosforilasi da parte di docetaxel.

È stato osservato che il metabolismo del 5-FU nel percorso anabolico blocca la reazione di metilazione dell'acido deossiridilico in acido timidilico, interferendo così nella sintesi dell'acido deossiribonucleico (DNA). L'incorporazione di 5-FU porta inoltre all'inibizione della sintesi del RNA e delle proteine. Poiché DNA e RNA sono essenziali per la divisione e la crescita cellulare, il 5-FU può dar luogo ad un deficit di timidina che provoca la crescita non bilanciata e la morte cellulare. Gli effetti della deprivazione di DNA e RNA sono particolarmente marcati nelle cellule con crescita più rapida e che metabolizzano il 5-FU più velocemente.

## Carcinoma del colon e del colon-retto

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

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato in pazienti con carcinoma del colon in stadio III (Dukes C) avvalorano l'uso di capecitabina per la terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon (Studio X-ACT, 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 1 settimana di riposo, come cicli di 3 settimane per 24 settimane) o 5-FU e leucovorin (schema Mayo Clinic: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin e.v. seguiti da 425 mg/m<sup>2</sup> bolo di 5-FU e.v., nei giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni per 24 settimane). Capecitabina è risultata almeno equivalente al 5-FU/LV e.v. nella sopravvivenza libera da malattia nella popolazione per protocollo (HR 0,92; IC al 95% 0,80-1,06). In tutta la popolazione randomizzata i test sulla differenza tra capecitabina e 5-FU/LV per la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale hanno evidenziato un HR di 0,88 (IC al 95% 0,77-1,01; p=0,068) e 0,86 (IC al 95% 0,74-1,01; p=0,060) rispettivamente. Il follow-up mediano al momento dell'analisi è stato di 6,9 anni. In un'analisi multivariata di Cox precedentemente pianificata, è stata dimostrata la superiorità di capecitabina rispetto al bolo di 5-FU/LV. I seguenti fattori erano stati predefiniti nell'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 al 95% 0,739 - 0,976; p=0,0212) sia in termini di sopravvivenza globale (HR: 0,828; IC al 95% 0,705 - 0,971; p=0,0203).

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

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato, in pazienti con carcinoma del colon in stadio III (Dukes C) avvalorano l'uso di capecitabina in combinazione a oxaliplatino (XELOX) per il trattamento adiuvante nei pazienti con carcinoma 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 1 settimana di riposo, come cicli di 3 settimane per 24 settimane), in combinazione 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 leucovorin. Nell'analisi primaria per la DFS nella popolazione ITT, XELOX ha dimostrato di essere significativamente superiore a 5-FU/LV (HR=0,80, IC al 95% [0,69; 0,93]; p=0,0045). Il tasso di 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 avvalora questi risultati con un HR di 0,78 (IC al 95% [0,67; 0,92]; p=0,0024) nel braccio trattato con XELOX rispetto a quello trattato con 5-FU/LV. XELOX ha dimostrato un trend di superiorità in termini di OS con un HR di 0,87 (IC al 95% [0,72; 1,05]; p=0,1486) 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 si basano su un tempo di osservazione mediano di 59 mesi per l'OS e 57 mesi per la DFS. Il tasso di ritiro dallo studio per eventi avversi è stato più elevato nel braccio di trattamento con XELOX (21%) rispetto a quello del braccio con 5-FU/LV in monoterapia (9%) nella popolazione ITT.

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

I dati di due studi clinici di fase III con uguale disegno, multicentrici, randomizzati, controllati, (SO14695: SO14796) avvalorano 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 intervallo di 1 settimana e somministrati in cicli di 3 settimane). 604 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 5-FU e leucovorin (regime Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin e.v. seguiti da 425 mg/m<sup>2</sup> di 5-FU in bolo per via endovenosa, ai giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni). Le percentuali di risposta obiettiva globale nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono state: 25,7% (capecitabina) rispetto a 16,7% (regime Mayo); p < 0,0002. Il tempo mediano alla progressione è stato di 140 giorni (capecitabina) rispetto a 144 giorni (regime Mayo). La sopravvivenza mediana è stata di 392 giorni (capecitabina) rispetto a 391 giorni (regime Mayo). Non sono attualmente disponibili dati di confronto 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 carcinoma del colon-retto metastatico

I dati di uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato (NO16966) avvalorano l'uso di capecitabina in associazione con oxaliplatino o in associazione a oxaliplatino e bevacizumab per il trattamento di prima linea del carcinoma del colon-retto metastatico. Lo studio comprendeva due parti: una parte iniziale a due bracci nella quale 634 pazienti sono stati randomizzati a due differenti regimi di trattamento, cioè XELOX o FOLFOX-4, e una successiva parte 2x2 fattoriale nella quale 1401 pazienti sono stati randomizzati a quattro differenti regimi di trattamento, cioè XELOX più placebo, FOLFOX-4 più placebo, XELOX più bevacizumab, e FOLFOX-4 più bevacizumab. Vedere tabella 6 per i regimi di trattamento.

Tabella 6 Regimi di trattamento nello studio NO16966 (mCRC)

	Trattamento	Dose iniziale	Schedula
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> e.v. 2 ore	Oxaliplatino al giorno 1, ogni 2 settimane
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> e.v. 2 ore	Leucovorin al giorno 1 e 2, ogni 2 settimane
	5-Fluorouracile	400 mg/m <sup>2</sup> e.v. in bolo, seguito da 600 mg/m <sup>2</sup> e.v. 22 ore	5-fluorouracile e.v. in bolo / infusione, al giorno 1 e 2, ogni due settimane
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di FOLFOX-4, ogni 2 settimane
XELOX o XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> e.v. 2 ore	Oxaliplatino al giorno 1, ogni 3 settimane
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> orale due volte al giorno	Capecitabina orale 2 volte al giorno per 2 settimane (seguita da una settimana di interruzione)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di XELOX, ogni 3 settimane

5-Fluorouracile: iniezione in bolo e.v. subito dopo leucovorin

Nel confronto generale la non inferiorità dei bracci contenenti XELOX rispetto a quelli contenenti FOLFOX-4 è stata dimostrata in termini di sopravvivenza libera da progressione nella popolazione di pazienti eleggibili e nella popolazione *intent-to-treat* (vedere tabella 7). I risultati indicano che XELOX è equivalente a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza globale (vedere tabella 7). Il confronto di XELOX più bevacizumab verso FOLFOX-4 più bevacizumab consisteva in un'analisi esplorativa pre-pianificata. Nel confronto tra questi 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 al 97,5% 0,84 - 1,22). Il follow-up mediano al momento delle analisi primarie nella popolazione *intent-to-treat* era 1,5 anni; i dati derivati da analisi eseguite dopo un ulteriore anno di follow-up sono inclusi anch'essi nella tabella 7. L'analisi della PFS in corso di trattamento non ha tuttavia confermato i risultati dell'analisi di PFS generale e OS: l'hazard ratio di XELOX verso FOLFOX-4 era di 1,24 con IC al 97,5% 1,07 - 1,44. Sebbene le analisi di sensibilità mostrino che differenze nella programmazione del regime e nel tempo di valutazione del tumore influiscono sull'analisi della PFS in corso di trattamento, non è stata trovata una spiegazione definitiva a questo risultato.

Tabella 7 Principali risultati di efficacia per l'analisi di non-inferiorità dello studio NO16966

ANALISI PRIMARIA			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPE*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPE*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 97,5%)
<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)
ULTERIORE ANNO DI FOLLOW UP			
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 97,5%)
<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)

\*PPE=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 8 Risultati di efficacia per lo studio AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab</i> (ITT: n=127)	<i>XELIRI modificato + bevacizumab</i> (ITT: n=120)	<i>Hazard ratio</i> <i>IC al 95%</i> <i>Valore di p</i>
<b>Sopravvivenza libera da progressione dopo 6 mesi</b>			
<b>ITT</b>	76%	84%	-
<b>IC al 95%</b>	69 - 84%	77 - 90%	
<b>Sopravvivenza libera da progressione mediana</b>			
<b>ITT</b>	10,4 mesi	12,1 mesi	0,93
<b>IC al 95%</b>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 p=0,30
<b>Sopravvivenza globale mediana</b>			
<b>ITT</b>	24,4 mesi	25,5 mesi	0,90
<b>IC al 95%</b>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 p=0,45

#### Terapia di associazione nel trattamento di seconda linea del carcinoma coloretale metastatico

I dati di uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato (NO16967) avvalorano l'uso di capecitabina in associazione a oxaliplatino per il trattamento di seconda linea del carcinoma

colorettale metastatico. In questo studio, 627 pazienti con carcinoma colorettale metastatico che avevano ricevuto un precedente trattamento con irinotecan in associazione a 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), vedere la tabella 6. È stato dimostrato che XELOX non è inferiore a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza libera da progressione nella popolazione per-protocollo e intent-to-treat (vedere tabella 9). I risultati indicano che XELOX è equivalente a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza globale (vedere tabella 9). Il follow-up mediano al momento delle analisi primarie nella popolazione *intent-to-treat* era 2,1 anni; i dati provenienti da analisi eseguite dopo ulteriori 6 mesi di follow-up sono inclusi anch'essi nella tabella 9.

Tabella 9 Principali risultati di efficacia per l'analisi di non-inferiorità dello studio NO16967

ANALISI PRIMARIA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 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)
ULTERIORI 6 MESI DI FOLLOW UP			
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 95%)
<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*.

#### Carcinoma gastrico avanzato

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato in pazienti con carcinoma gastrico avanzato avvalorano l'uso di capecitabina nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato (ML17032). 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 riposo) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore ogni 3 settimane). 156 pazienti in totale sono stati randomizzati 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 di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane). Capecitabina in associazione a cisplatino ha dimostrato la non-inferiorità rispetto a 5-FU in associazione a cisplatino in termini di sopravvivenza libera da progressione nell'analisi per protocollo (HR 0,81; IC al 95% 0,63 - 1,04). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 5,6 mesi (capecitabina + cisplatino) rispetto a 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 (HR 0,85; IC al 95% 0,64 - 1,13). La durata della sopravvivenza mediana è stata di 10,5 mesi (capecitabina + cisplatino) rispetto a 9,3 mesi (5-FU + cisplatino).

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, di confronto tra capecitabina e 5-FU e tra oxaliplatino e cisplatino in pazienti con carcinoma gastrico avanzato avvalorano l'uso di capecitabina nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato (REAL-2). In questo studio, 1002 pazienti sono stati randomizzati con un disegno 2x2 fattoriale a uno dei seguenti 4 bracci:

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

- ECX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno come trattamento continuo).
- EOF: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> somministrato giornalmente in infusione continua mediante catetere centrale).
- EOX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno come trattamento continuo).

Le analisi primarie di efficacia nella popolazione per protocollo hanno dimostrato la non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale per i regimi contenenti **capecitabina** rispetto ai regimi a base di 5-FU (HR 0,86; IC al 95% 0,8 - 0,99) e per i regimi contenenti **oxaliplatino rispetto** ai regimi a base di cisplatino (HR 0,92; IC al 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 contenenti 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 a oxaliplatino nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato. Studi con capecitabina in monoterapia indicano che capecitabina mostra attività nel carcinoma gastrico avanzato.

#### Carcinoma gastrico avanzato, del colon e del colon-retto: meta-analisi

Una meta-analisi di sei studi clinici (studi SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) avvalorò l'uso di capecitabina in sostituzione del 5-FU in monoterapia e nel trattamento di associazione del carcinoma gastrointestinale. L'analisi aggregata 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 al 95%: 671; 745) nei pazienti trattati con regimi contenenti capecitabina e di 683 giorni (IC al 95%: 646; 715) in quelli trattati con regimi contenenti 5-FU. L'hazard ratio per la sopravvivenza globale è stato 0,94 (IC al 95%: 0,89; 1,00, p=0,0489), il che indica che i regimi contenenti capecitabina sono non inferiori a quelli contenenti 5-FU.

#### Carcinoma della mammella

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

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, avvalorano l'utilizzo di capecitabina in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico in progressione a seguito del fallimento della chemioterapia citotossica che includeva un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana e docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). 256 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 1 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) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). Le percentuali di risposta obiettiva globale nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono state: 41,6% (capecitabina + docetaxel) vs. 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 a seguito del fallimento della chemioterapia contenente taxani e un'antraciclina e laddove la terapia con antracicline non sia indicata

I dati di due studi clinici multicentrici di fase II avvalorano l'utilizzo di capecitabina in monoterapia per il trattamento di pazienti in progressione a seguito del fallimento della chemioterapia che includeva taxani e un'antraciclina o per i quali non sia indicata un'ulteriore terapia con antracicline. In questi studi 236 pazienti in totale sono stati trattati con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). Le percentuali di risposta obiettiva globale

(valutazione dello sperimentatore) sono state del 20% (primo studio) e del 25% (secondo studio). Il tempo mediano alla progressione è stato di 93 e 98 giorni. La sopravvivenza mediana è stata di 384 e 373 giorni.

#### Tutte le indicazioni

Una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o in associazione a diversi regimi chemioterapici in molteplici indicazioni (carcinoma del colon, del colon retto, gastrico e della mammella) ha evidenziato una sopravvivenza globale più prolungata nei pazienti in trattamento con capecitabina che hanno sviluppato la sindrome mano-piede rispetto ai pazienti che non l'hanno sviluppata: sopravvivenza globale mediana 1100 giorni (IC al 95% 1007;1200) vs 691 giorni (IC al 95% 638;754) con un hazard ratio di 0,61 (IC al 95% 0,56; 0,66).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di condurre studi con il medicinale di riferimento contenente capecitabina in tutte le sottoclassi di popolazione pediatrica nell'adenocarcinoma del colon e del retto, nell'adenocarcinoma gastrico e nel carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la capecitabina viene assorbita completamente e rapidamente; successivamente viene convertita completamente nei metaboliti 5'-DFCR e 5'-DFUR. La somministrazione con il cibo diminuisce la percentuale di assorbimento della capecitabina, ma provoca soltanto un minore effetto sulla AUC di 5'-DFUR e sulla AUC del successivo metabolita 5-FU. Alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> al giorno 14 somministrata dopo i pasti, 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 di 1,50 - 2,00 - 2,00 - 2,00 e 3,34. I valori della AUC<sub>0-∞</sub> in µg•h/ml sono stati 7,75 - 7,24 - 24,6 - 2,03 e 36,3.

#### Distribuzione

Studi sul plasma umano effettuati in vitro hanno evidenziato che la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU sono legati alle proteine, principalmente all'albumina, in percentuali rispettivamente pari al 54%, al 10%, al 62% e al 10%.

#### Biotrasformazione

La capecitabina viene dapprima metabolizzata dalla carbossilesterasi epatica in 5'-DFCR, che viene successivamente convertita in 5'-DFUR ad opera della citidina deaminasi, localizzata principalmente nei tessuti del fegato e del tumore. Si ha in seguito un'ulteriore attivazione catalitica del 5'-DFUR ad opera della timidina fosforilasi (ThyPase). Gli enzimi coinvolti nell'attivazione catalitica sono presenti nei tessuti tumorali, ma anche nei tessuti sani, anche se generalmente in quantità inferiori. La biotrasformazione sequenziale enzimatica della capecitabina in 5-FU porta a concentrazioni più elevate all'interno dei tessuti neoplastici. Nei tumori del colon-retto la generazione di 5-FU sembra essere in gran parte localizzata nelle cellule stromali del tumore. Dopo la somministrazione orale della capecitabina a pazienti con tumore coloretale, il rapporto della concentrazione di 5-FU nei tumori coloretali rispetto ai tessuti adiacenti era di 3,2 (con variazione da 0,9 a 8,0). Il rapporto della concentrazione di 5-FU nel tumore rispetto al plasma era di 21,4 (con variazione da 3,9 a 59,9, n=8), mentre il rapporto nei tessuti sani rispetto al plasma era di 8,9 (con variazione da 3,0 a 25,8, n=8). È stata misurata l'attività della timidina fosforilasi che è risultata essere 4 volte superiore nel tumore

coloretta primitivo rispetto ai valori riportati nel tessuto normale adiacente. Sulla base di studi di immunostochimica, 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>) che risulta molto meno tossico. La diidropirimidasi agisce sull'anello pirimidinico per ottenere l'acido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Infine, la β-ureido-propionasi trasforma il FUPA in α-fluoro-β-alanina (FBAL) che è eliminata con le urine. L'attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è il fattore critico limitante. La carenza di DPD può indurre un'aumentata tossicità della capecitabina (vedere paragrafo 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. La capecitabina e i suoi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso le urine; il 95,5% della dose di capecitabina somministrata è stato ritrovato nelle urine. L'escrezione fecale è minima (2,6%). Il principale metabolita escreto nelle urine è FBAL, che rappresenta il 57% della dose somministrata. Circa il 3% della dose somministrata è escreto nelle urine come capecitabina immodificata.

#### Terapia di associazione

Studi di fase I relativi alla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel o paclitaxel e viceversa hanno dimostrato che non vi è alcun effetto di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel o paclitaxel ( $C_{max}$  e AUC) e che non vi è alcun effetto di docetaxel o paclitaxel sulla farmacocinetica di 5'-DFUR.

#### Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione in seguito al trattamento con capecitabina somministrata alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno in 505 pazienti affetti da tumore del colon-retto. Il sesso, la presenza o l'assenza di metastasi epatiche al basale, il performance status 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 compromissione della funzione epatica dovuta a metastasi del fegato:* uno studio di farmacocinetica ha mostrato che la biodisponibilità della capecitabina e l'esposizione a 5-FU possono aumentare in pazienti tumorali con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata dovuta a metastasi del fegato, rispetto ai pazienti senza compromissione della funzione epatica. Non si ha disponibilità di dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzione epatica grave.

*Pazienti con compromissione della funzione renale:* in base agli esiti di uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti tumorali con compromissione della funzione renale da lieve a grave, non si ha alcuna evidenza del fatto che la clearance della creatinina abbia effetti sulla farmacocinetica del farmaco immodificato e di 5-FU. È emerso che la clearance della creatinina influenza l'esposizione sistemica a 5'-DFUR (aumento del 35% della AUC quando la clearance della creatinina diminuisce del 50%) e a FBAL (aumento del 114% della AUC quando la clearance della creatinina diminuisce del 50%). FBAL è un metabolita privo di attività antiproliferativa.

*Anziani:* In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte su pazienti di varie età (da 27 a 86 anni) e di cui 234 (46%) pazienti erano di età superiore o uguale a 65 anni, l'età non influisce sulla farmacocinetica di 5'-DFUR e 5-FU. La AUC di FBAL aumentava con l'età (un incremento del 20% dell'età porta a un incremento del 15% nella AUC di FBAL). Tale incremento è probabilmente dovuto a una variazione della funzionalità renale.

*Fattori etnici:* a seguito della somministrazione orale di capecitabina al dosaggio di 825 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni, pazienti giapponesi (n=18) hanno evidenziato una  $C_{max}$  di circa il 36% inferiore e una AUC del 24% più bassa per la capecitabina rispetto ai pazienti caucasici (n=22). I pazienti giapponesi hanno inoltre evidenziato una  $C_{max}$  di circa il 25% inferiore e una AUC del 34%

più bassa per la FBAL rispetto ai pazienti caucasici. La rilevanza clinica di queste differenze è sconosciuta. Non sono state riscontrate differenze significative nell'esposizione ad altri metaboliti (5'DFCR, 5'DFUR e 5-FU).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione giornaliera di capecitabina, per via orale, alle scimmie cynomolgus e ai topi ha prodotto effetti tossici a livello gastrointestinale e del sistema ematopoietico e linfatico, tipici delle fluoropirimidine. Tali tossicità erano reversibili. È stata osservata tossicità cutanea, caratterizzata da alterazioni degenerative/regressive, dovuta alla capecitabina. La capecitabina non ha evidenziato tossicità epatiche e del SNC. Nella scimmia cynomolgus è stata individuata tossicità cardiovascolare (per esempio prolungamento dell'intervallo PR e dell'intervallo QT) in seguito alla somministrazione (100 mg/kg) per via endovenosa, ma non dopo ripetute somministrazioni di dosaggio (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, i topi femmina che hanno assunto capecitabina hanno evidenziato disturbi della fertilità; tale effetto è risultato comunque reversibile dopo un periodo di sospensione del farmaco. Inoltre, durante uno studio di 13 settimane sono state riscontrate variazioni atrofiche e degenerative negli organi riproduttivi dei topi maschi; tali effetti erano comunque reversibili dopo un periodo di sospensione del farmaco (vedere paragrafo 4.6).

Studi sulla embriotossicità e teratogenicità nei topi hanno mostrato un aumento, correlato alla dose, di riassorbimento fetale e teratogenicità. Nella scimmia si sono osservati aborti e letalità embrionale a dosi elevate, ma non vi erano evidenze di teratogenicità.

La 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 gli altri analoghi nucleosidici (ossia 5-FU), la capecitabina risultava clastogenica nei linfociti umani (*in vitro*) e ha mostrato un trend positivo nel test (*in vivo*) dei micronuclei nel midollo osseo del topo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa:

talco (E553b)  
lattosio anidro  
croscarmellosa sodica (E468),  
ipromellosa (E464)  
cellulosa microcristallina (E460)  
magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento della compressa:

ipromellosa (E464)  
titanio diossido (E171)  
lattosio monoidrato  
macrogol  
ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare ad una temperatura superiore a 25°C.

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

Alu/Alu Blister contenente 10 compresse rivestite con film. Ogni astuccio contiene 60 compresse rivestite con film (6 blister da 10 compresse).

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

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

EU/1/13/831/001

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

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Capecitabina SUN 500 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di capecitabina.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 68.95 mg di lattosio anidro.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Capecitabine SUN 500 mg compresse rivestite con film, 17.5 mm x 8.7 mm sono compresse di colore pesca chiaro, di forma biconvessa, ovali, con impresso '500' su un lato e liscia sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Capecitabina è indicato per la terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III (Dukes C) (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina è indicato per il trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato in associazione a un regime a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

Capecitabina in associazione a docetaxel (vedere paragrafo 5.1) è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina. Inoltre, capecitabina è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenente taxani e un'antraciclina o per i quali non è indicata un'ulteriore terapia con antracicline.

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

Capecitabina deve essere prescritto esclusivamente da un medico specializzato nell'uso di medicinali antineoplastici. Per tutti i pazienti è raccomandato un attento monitoraggio durante il primo ciclo di trattamento.

Il trattamento deve essere interrotto in caso di comparsa di tossicità grave o di progressione della malattia.

I calcoli della dose standard e ridotta in base alla superficie corporea per dosaggi iniziali di capecitabina di 1250 mg/m<sup>2</sup> e 1000 mg/m<sup>2</sup> sono dettagliati rispettivamente nelle tabelle 1 e 2.

### Posologia

Posologia consigliata (vedere paragrafo 5.1):

### Monoterapia

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

Nella trattamento in monoterapia, la dose iniziale consigliata di capecitabina nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, del colon-retto metastatico o del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico è 1250 mg/m<sup>2</sup>, somministrata due volte al giorno (mattino e sera; dose totale giornaliera pari a 2500 mg/m<sup>2</sup>) per 14 giorni, seguita da un periodo di 7 giorni di intervallo. La terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon in stadio III è consigliata per un totale di 6 mesi.

### Terapia di associazione

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

Nel trattamento di associazione, la dose iniziale consigliata di capecitabina deve essere ridotta a 800 - 1000 mg/m<sup>2</sup>, se somministrata due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo o a 625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno se somministrata continuativamente (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. L'introduzione di bevacizumab in regime di associazione non ha effetto sulla dose iniziale di capecitabina. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina più cisplatino occorre iniziare, prima della somministrazione di cisplatino, una pre-medicazione per mantenere un'adeguata idratazione e un trattamento antiemetico, in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cisplatino. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina più oxaliplatino si raccomanda di eseguire la premedicazione con antiemetici, in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di oxaliplatino. Nei pazienti affetti da tumore del colon in stadio III si raccomanda una durata di 6 mesi del trattamento adiuvante.

#### *Carcinoma della mammella*

In associazione a docetaxel, la dose iniziale consigliata di capecitabina nel trattamento del carcinoma della mammella metastatico è 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo, in associazione a docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina e docetaxel, prima della somministrazione di docetaxel, occorre iniziare una pre-medicazione con un corticosteroide orale, come desametasone, in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di docetaxel.

### Calcolo della dose di capecitabina

Tabella 1 Calcolo della dose standard e ridotta di capecitabina in base alla superficie corporea, alla dose iniziale di 1250 mg/m<sup>2</sup>

	Dose di 1250 mg/m <sup>2</sup> (due volte al giorno)				
	Dose piena 1250 mg/m <sup>2</sup>	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna somministrazione (da assumere al mattino e alla sera)		Dose ridotta (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dose ridotta (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporea (m <sup>2</sup> )	Dose per singola somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per singola somministrazione (mg)	Dose per singola 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 della dose standard e ridotta di capecitabina in base alla superficie corporea, alla dose iniziale di 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Dosaggio di 1000 mg/m <sup>2</sup> (due volte al giorno)				
	Dose piena  1000 mg/m <sup>2</sup>	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna somministrazione (da assumere 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 singola somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per singola somministrazione (mg)	Dose per singola 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 durante il trattamento

*Generale*

La tossicità causata dalla somministrazione di capecitabina può essere gestita con trattamento sintomatico e/o modifica della dose (interruzione del trattamento o riduzione della dose). Una volta ridotta, la dose non deve essere aumentata successivamente. In caso di tossicità che a giudizio del medico curante difficilmente possono diventare serie o letali, come l'alopecia, l'alterazione del gusto, le alterazioni delle unghie, il trattamento può essere continuato alla stessa dose senza riduzione o interruzione. I pazienti che assumono capecitabina devono essere informati sulla necessità di interrompere il trattamento immediatamente se si verifica una tossicità di grado moderato o grave. Le dosi di capecitabina escluse a causa di tossicità non possono essere sostituite. Qui di seguito sono riportate le modifiche della dose consigliate in caso di tossicità:

Tabella 3 Schema di riduzione della dose di capecitabina (ciclo di 3 settimane o trattamento continuo)

Gradi di tossicità*	Modifiche posologiche durante un ciclo di terapia	Aggiustamento posologico per il ciclo/la dose successivo/a (% della dose iniziale)
• <i>Grado 1</i>	Mantenere il livello della dose	Mantenere il livello della dose
• <i>Grado 2</i>		
- Prima comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	100%
- Seconda comparsa		75%
- Terza comparsa		50%
- Quarta comparsa	Interruzione permanente del trattamento	Non applicabile
• <i>Grado 3</i>		

<b>Gradi di tossicità*</b>	<b>Modifiche posologiche durante un ciclo di terapia</b>	<b>Aggiustamento posologico per il ciclo/la dose successivo/a (% della dose iniziale)</b>
- Prima comparsa	Interruzione del trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	75%
- Seconda comparsa		50%
- Terza comparsa	Interruzione permanente del trattamento	Non applicabile
• <i>Grado 4</i>		
- Prima comparsa	Interruzione permanente o Qualora la continuazione del trattamento rappresentasse un vantaggio reale per il paziente, interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	50%
- Seconda comparsa	Interruzione permanente	Non applicabile

\*Secondo i Criteri Comuni di Tossicità (versione 1) del National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CGT) o i Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTCAE) del Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versione 4.0. Per la sindrome mano-piede e l'iperbilirubinemia, vedere paragrafo 4.4.

#### *Ematologia*

I pazienti con conta 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 esami di laboratorio non pianificati durante un ciclo di trattamento mostrino che la conta dei neutrofili scende al di sotto di  $1,0 \times 10^9/l$  o che la conta piastrinica scende al di sotto di  $75 \times 10^9/l$ , il trattamento con capecitabina deve essere interrotto.

#### *Modifiche della dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata come ciclo di 3 settimane in associazione ad altri medicinali*

Quando capecitabina è utilizzata in cicli di 3 settimane in associazione ad altri medicinali, le modifiche della dose per tossicità devono essere eseguite in conformità alla precedente tabella 3 per capecitabina e in conformità al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'altro/gli altri agente/i.

All'inizio del ciclo di trattamento, se è indicato un posticipo del trattamento o per capecitabina o per l'altro/gli altri medicinale/i, la somministrazione di tutti gli agenti deve essere posticipata fino al raggiungimento dei requisiti per la ripresa della somministrazione di tutti i medicinali.

Durante il ciclo di trattamento, per quelle tossicità considerate dal medico curante non correlate a capecitabina, il trattamento con capecitabina deve essere continuato e la dose dell'altro medicinale aggiustata secondo le relative informazioni prescrittive.

Se l'altro/gli altri medicinale/i deve/devono essere interrotto/i definitivamente, il trattamento con capecitabina può essere ripreso una volta raggiunti i requisiti per la reintroduzione di capecitabina.

Questo approccio si applica a tutte le indicazioni e a tutte le popolazioni particolari di pazienti.

#### *Modifiche della dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata come trattamento continuo in associazione ad altri medicinali*

Le modifiche della dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata come trattamento continuo in associazione ad altri medicinali devono essere eseguite in accordo alla precedente tabella 3 per capecitabina e in conformità al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'altro medicinale.

#### *Aggiustamenti posologici in particolari popolazioni di pazienti*

### *Compromissione della funzione epatica*

Non vi sono sufficienti dati di sicurezza ed efficacia per poter fornire indicazioni sugli aggiustamenti posologici per i pazienti con compromissione della funzione epatica. Non esistono dati relativi all'insufficienza epatica dovuta a cirrosi o ad epatite.

### *Compromissione della funzione renale*

Capecitabina è controindicata in pazienti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min [Cockcroft e Gault] al basale). L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 in pazienti con moderata compromissione della funzione renale (clearance della creatinina pari a 30-50 ml/min al basale) è maggiore rispetto alla popolazione totale. Si raccomanda una riduzione al 75% per una dose iniziale pari a 1250 mg/m<sup>2</sup> nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale al basale. Non è richiesta una riduzione della dose per una dose iniziale di 1000 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con insufficienza renale moderata al basale. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con lieve compromissione della funzione renale (clearance della creatinina pari a 51-80 ml/min al basale). Se il paziente sviluppa un evento avverso di grado 2, 3 o 4 durante il trattamento, sono consigliabili un attento monitoraggio e l'interruzione immediata del trattamento, e la dose successiva deve essere aggiustata come indicato nella precedente Tabella 3. Se durante il trattamento la clearance della creatinina calcolata scende al di sotto di 30 ml/min, capecitabina deve essere interrotto. Queste raccomandazioni sugli aggiustamenti posologici in caso di compromissione della funzione renale si applicano sia alla monoterapia che all'uso in associazione (vedere anche paragrafo "Anziani" riportato di seguito).

### *Anziani*

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

Quando capecitabina è stata usata in associazione ad altri medicinali, i pazienti anziani (≥ 65 anni), hanno manifestato più reazioni avverse al farmaco di grado 3 e 4, comprese quelle che hanno portato all'interruzione del trattamento, rispetto ai pazienti più giovani. È consigliabile un attento monitoraggio dei pazienti di età ≥ 60 anni.

- *In associazione a docetaxel:* nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni si è osservato un aumento dell'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 correlate al trattamento e di reazioni avverse serie 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) in pazienti di età uguale o superiore a 60 anni. Se non si manifesta tossicità in pazienti di età ≥ 60 anni trattati con una dose iniziale ridotta di capecitabina in associazione a docetaxel, la dose di capecitabina può essere cautamente incrementata a 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno.
- *In associazione a irinotecan:* per pazienti di età uguale o superiore a 65 anni si raccomanda una riduzione della dose iniziale di capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno.

### *Popolazione pediatrica*

Non c'è un uso rilevante di capecitabina nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del carcinoma del colon, colon-retto, gastrico e della mammella.

### Modo di somministrazione

Le compresse di capecitabina devono essere ingerite con acqua entro 30 minuti dalla fine del pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al fluoro uracile.
- Anamnesi di reazioni gravi o inattese alla terapia con fluoro pirimidine.
- Nei pazienti con noto deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD), (vedere paragrafo 4.4).
- Durante la gravidanza e l'allattamento.
- Nei pazienti affetti da forme gravi di leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.
- Nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica.

- Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).
- Durante il trattamento con sorivudina o suoi analoghi chimicamente correlati, come la brivudina (vedere paragrafo 4.5).
- Se esistono controindicazioni ad uno qualsiasi dei medicinali nel regime di associazione, tale medicinale non deve essere utilizzato.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le *tossicità che limitano la dose* comprendono diarrea, dolore addominale, nausea, stomatite e sindrome mano-piede (reazione cutanea mano-piede, eritrodisestesia palmo-plantare). La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile e non necessita di interruzione permanente della terapia, anche se può rendersi necessaria una sospensione o riduzione dei dosaggi.

*Diarrea.* I pazienti con diarrea grave devono essere attentamente monitorati e, in caso di disidratazione, devono essere loro somministrati liquidi ed elettroliti. Possono essere somministrati trattamenti antidiarroici standard (ad es. loperamide). Per diarrea di grado 2 secondo i Criteri Comuni di Tossicità del NCIC si intende un incremento da 4 a 6 scariche al giorno o scariche notturne, per diarrea di grado 3 un incremento da 7 a 9 scariche al giorno o incontinenza e malassorbimento, e per diarrea di grado 4 un incremento  $\geq 10$  scariche al giorno o diarrea molto 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 quando insorge. I pazienti con anoressia, astenia, nausea, vomito o diarrea possono rapidamente andare incontro a disidratazione. La disidratazione può causare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con una preesistente compromissione della funzionalità renale o quando la capecitabina viene somministrata in associazione a farmaci nefrotossici noti. L'insufficienza renale acuta secondaria a disidratazione potrebbe essere potenzialmente 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 ogni causa precipitante corretta o controllata. Modifiche della dose devono essere effettuate per l'evento avverso precipitante secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

*Sindrome mano-piede* (nota anche come reazione cutanea mano-piede o eritrodisestesia palmo-plantare o eritema delle estremità indotto da chemioterapia). La sindrome mano-piede di grado 1 è definita come intorpidimento, disestesia/parestesia, formicolio, edema o eritema indolori delle mani e/o dei piedi e/o fastidio che non impedisce il normale svolgimento delle attività del paziente. La sindrome mano-piede di grado 2 è definita come eritema ed edema dolorosi alle mani e/o ai piedi e/o fastidio che influisce sullo svolgimento delle 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 rende impossibile l'attività lavorativa del paziente o lo svolgimento delle attività quotidiane. Se dovesse verificarsi sindrome mano-piede di grado 2 o 3, sospendere la somministrazione di capecitabina fino alla risoluzione o alla riduzione dell'intensità dei sintomi al grado 1. A seguito della manifestazione della sindrome mano-piede di grado 3, le dosi successive di capecitabina devono essere diminuite. Quando capecitabina e cisplatino sono utilizzati in associazione, non è raccomandato l'uso della vitamina B6 (piridossina) per il trattamento sintomatico o di profilassi secondaria della sindrome mano-piede, in quanto casi pubblicati hanno dimostrato che può ridurre l'efficacia di cisplatino. Ci sono alcune evidenze che dexpanthenolo è efficace per la profilassi della sindrome mano-piede in pazienti trattati con capecitabina.

*Cardiotossicità.* La terapia con fluoropirimidine è stata associata a cardiotossicità, comprendente infarto del miocardio, angina, aritmia, shock cardiogeno, morte improvvisa e alterazioni elettrocardiografiche (inclusi casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT). Tali reazioni avverse possono verificarsi più comunemente nei pazienti con precedente anamnesi di coronaropatia. Dai pazienti che assumevano capecitabina sono stati segnalati aritmia cardiaca (comprendente fibrillazione ventricolare, torsione di punta e bradicardia), angina pectoris, infarto del miocardio,

insufficienza cardiaca e cardiomiopatia. In caso di pazienti con anamnesi di cardiopatia, aritmia e angina pectoris significative occorre prestare particolare cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Ipo- o ipercalcemia.* Durante il trattamento con capecitabina sono stati segnalati casi di ipo- o ipercalcemia. In caso di pazienti con pre-esistente storia di ipo- o ipercalcemia occorre prestare particolare cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Malattie del sistema nervoso centrale o periferico.* I pazienti affetti da malattie del sistema nervoso centrale o periferico, per esempio metastasi cerebrale o neuropatia, devono essere considerati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

*Diabete mellito o disturbi elettrolitici.* I pazienti affetti da diabete mellito o disturbi elettrolitici, vista la possibilità di aggravamento durante il trattamento con capecitabina, devono essere considerati con cautela.

*Anticoagulanti cumarino-derivati.* In uno studio sull'interazione con la somministrazione di una singola dose di warfarin, si è registrato un significativo incremento dell'AUC media (+57%) di S-warfarin. Questi dati suggeriscono un'interazione, probabilmente dovuta all'inibizione dell'isoenzima 2C9 del citocromo P450 da parte della capecitabina. I pazienti che assumono anticoagulanti orali cumarino-derivati insieme a capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di alterazioni dei parametri della coagulazione (INR o tempo di protrombina) e la dose degli anticoagulanti deve essere aggiustata di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

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

*Compromissione della funzione renale.* L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 in pazienti affetti da moderata compromissione della funzione renale (clearance della creatinina pari a 30-50 ml/min) è maggiore rispetto alla popolazione globale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

*Deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD).* La tossicità rara, inattesa e grave (per es. stomatite, diarrea, neutropenia e neurotossicità) associata a 5FU è stata correlata a un deficit dell'attività della DPD. Pertanto non può essere escluso, un nesso tra la diminuzione dei livelli della DPD e l'aumento degli effetti tossici potenzialmente letali del 5-FU.

I pazienti con deficit di DPD noto non devono essere trattati con capecitabina (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con deficit di DPD non identificato che vengono trattati con capecitabina possono verificarsi tossicità potenzialmente letali come episodi di sovradosaggio acuto (vedere paragrafo 4.9). In caso di tossicità acuta di grado 2-4 il trattamento deve essere sospeso immediatamente fino a quando la tossicità osservata non si risolve. La sospensione definitiva del trattamento deve essere presa in considerazione 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 può indurre reazioni cutanee gravi, quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Nei pazienti che manifestano una reazione cutanea grave, possibilmente correlata al trattamento con capecitabina, si deve procedere all'interruzione permanente di questo medicinale.

*Eccipienti.* 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 ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### Interazioni con altri medicinali

*Substrati del citocromo P-450 2C9:* oltre agli studi su warfarin, non sono stati condotti altri studi formali di interazione farmaco-farmaco tra capecitabina e altri substrati di CYP2C9. Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare capecitabina insieme ai substrati di 2C9 (ad esempio la fenitoina). Vedere anche interazione con altri anticoagulanti cumarino-derivati, e paragrafo 4.4.

*Anticoagulanti cumarino-derivati:* in pazienti trattati contemporaneamente con capecitabina e anticoagulanti cumarino-derivati, come per esempio warfarin e fenprocumone, sono state riferite alterazioni dei parametri della coagulazione e/o emorragie. Tali reazioni si sono verificate in un arco di tempo compreso tra qualche giorno e 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 sull'interazione farmacocinetica, dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg di warfarin, il trattamento con capecitabina ha incrementato del 57% l'AUC di S-warfarin con un aumento del 91% del valore di INR. Poiché il metabolismo di R-warfarin non è stato alterato, questi dati suggeriscono che la capecitabina riduce l'isoenzima 2C9 ma non ha effetti sugli isoenzimi 1A2 e 3A4. I pazienti che assumono anticoagulanti cumarino-derivati in concomitanza con capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di 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 registrati incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, con conseguente comparsa di sintomi da intossicazione da fenitoina in singoli casi. I pazienti che assumono fenitoina in concomitanza con capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

*Acido folinico/acido folico:* uno studio sull'associazione di capecitabina ad acido folinico ha mostrato che l'acido folinico non ha effetti significativi sulla farmacocinetica di capecitabina e dei suoi metaboliti. Tuttavia, l'acido folinico produce effetti sulla farmacodinamica di capecitabina la cui tossicità può risultare incrementata dall'acido folinico: la dose massima tollerata (MTD) di capecitabina in monoterapia a regimi intermittenti è 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, mentre quando la capecitabina era associata ad acido folinico (30 mg p.o. due volte al giorno) la dose massima tollerata scendeva a soltanto 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno. L'incremento di tossicità può essere rilevante quando si passa da 5-FU/LV ad un regime a base di capecitabina. A causa della somiglianza tra l'acido folinico e l'acido folico la tossicità incrementata può anche essere rilevante con l'integrazione di acido folico nel trattamento di deficit da folati.

*Sorivudina e analoghi:* è stata riportata un'interazione farmaco-farmaco clinicamente significativa tra sorivudina e 5-FU, risultante dall'inibizione della diidropirimidina deidrogenasi da parte della sorivudina. Questa interazione, che porta ad un aumento della tossicità della fluoropirimidina, è potenzialmente fatale. Per questo motivo capecitabina non deve essere somministrata in concomitanza con sorivudina o i suoi analoghi chimicamente correlati, come la brivudina (vedere paragrafo 4.3). È necessario osservare un periodo di riposo di almeno 4 settimane tra la fine del trattamento con sorivudina o con i suoi analoghi chimicamente correlati come la 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 della capecitabina. Si è verificato un lieve aumento delle

concentrazioni plasmatiche della 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. Si deve evitare l'uso concomitante di allopurinolo e capecitabina.

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

*Radioterapia*: la dose massima tollerata (MTD) di capecitabina in monoterapia utilizzando il regime intermittente è di 3000 mg/m<sup>2</sup> al giorno mentre, quando combinato con radioterapia per il carcinoma del retto, la dose massima tollerata (MTD) di capecitabina è 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno, usando o una somministrazione continua o una somministrazione giornaliera da lunedì a venerdì in concomitanza al ciclo di trattamento radioterapico di 6 settimane.

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

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

#### Interazione con il cibo

In tutti gli studi clinici i pazienti erano stati informati di dover assumere capecitabina nei 30 minuti successivi al pasto. Poiché gli attuali dati relativi alla sicurezza e all'efficacia si basano sulla somministrazione del medicinale con cibo, si raccomanda di somministrare capecitabina con il cibo. La somministrazione con il cibo diminuisce la percentuale di assorbimento di capecitabina (vedere paragrafo 5.2).

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

### Donne in età fertile /Contracezione in uomini e donne

Le donne potenzialmente fertili devono essere informate al fine di evitare il rischio di gravidanza durante il trattamento con capecitabina. In caso di gravidanza durante il trattamento con capecitabina, la paziente dovrà essere informata relativamente al rischio potenziale per il feto. Durante il trattamento deve essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace.

### Gravidanza

Non sono stati effettuati studi con capecitabina su donne in gravidanza; si può tuttavia ritenere che capecitabina se somministrata a donne in stato di gravidanza possa provocare danni al feto. In studi sulla tossicità a livello della riproduzione svolti sugli animali, la somministrazione di capecitabina ha provocato letalità embrionale e teratogenicità. Questi risultati sono gli effetti attesi dei derivati della fluoropirimidina. Capecitabina è controindicata in gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se capecitabina sia escreta nel latte materno. Nel latte del topo durante il periodo dell'allattamento sono state notevoli quantità di capecitabina e dei suoi metaboliti. Sospendere l'allattamento al seno durante il periodo di trattamento con capecitabina.

### Fertilità

Non vi sono dati su capecitabina e sul suo impatto sulla fertilità. Gli studi registrativi di capecitabina hanno incluso donne in età fertile e uomini solo se disponibili ad utilizzare per tutta la durata dello studio e per un periodo successivo ragionevole un metodo contraccettivo adeguato per evitare la gravidanza. 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

La capecitabina influenza in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Capecitabina può indurre capogiri, stato di affaticamento e nausea.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo globale di sicurezza di capecitabina si basa sui dati relativi a più di 3000 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o con capecitabina in associazione a differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni. I profili di sicurezza della monoterapia con capecitabina nelle popolazioni di pazienti con carcinoma metastatico della mammella, carcinoma coloretale metastatico e carcinoma del colon in ambito adiuvante sono simili. Vedere paragrafo 5.1 per i dettagli sugli studi principali, inclusi i disegni degli studi e i risultati di efficacia più importanti.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate al trattamento più comunemente segnalate e/o clinicamente rilevanti sono state disturbi gastrointestinali (specialmente diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, stomatite), sindrome mano-piede (eritrodissesi palmoplantare), affaticamento, astenia, anoressia, cardi tossicità, peggioramento della funzionalità renale ove la funzione renale fosse già precedentemente alterata e trombosì/embolia.

##### Riepilogo delle reazioni avverse in forma tabulare

Le ADR considerate dallo sperimentatore come possibilmente, probabilmente o lontanamente 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 loro frequenza sono usati i seguenti termini: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le ADR sono riportate in ordine di gravità decrescente.

##### Capecitabina in monoterapia

La tabella 4 elenca le ADR associate all'uso di capecitabina in monoterapia sulla base di un'analisi aggregata dei dati sulla sicurezza relativi a tre studi principali che hanno incluso oltre 1900 pazienti (studi M66001, SO14695 e SO14796). Le ADR sono state inserite nello specifico gruppo di frequenza secondo l'incidenza globale derivante dall'analisi aggregata.

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

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non comune</b> <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Infezioni ed 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, Ascenso dentale	
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i>	-	-	Lipoma	

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non comune</b> <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febbrile, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia emolitica, Aumento del Rapporto internazionale normalizzato (INR)/ 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, Attacco di panico, Depressione dell'umore, Riduzione della libido	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	-	Cefalea, Letargia, Capogiro, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Disturbi della memoria, Atassia, Sincope, Disturbi dell'equilibrio, Disturbi sensori, Neuropatia periferica	Leucoencefalopatia tossica (raro)
<i>Patologie dell'occhio</i>	-	Aumento della lacrimazione, Congiuntivite, Irritazione dell'occhio	Ridotta acuità visiva, Diplopia	Stenosi del dotto lacrimale (raro), Disturbi della cornea (raro), Cheratite (raro), Cheratite puntata (raro)
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	-	-	Vertigini, Dolore all'orecchio	
<i>Patologie cardiache</i>	-	-	Angina instabile, Angina pectoris, Ischemia miocardica, Fibrillazione atriale, Aritmia, Tachicardia, Tachicardia sinusale, Palpitazioni	Fibrillazione ventricolare (raro), Prolungamento dell'intervallo QT (raro), Torsione di punta (raro), Bradicardia (raro), Vasospasmo (raro)
<i>Patologie vascolari</i>	-	Tromboflebite	Trombosi venosa profonda, Ipertensione, Petecchie, Ipotensione, Vampate di calore, Senso di freddo alle estremità	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	-	Dispnea, Epistassi, Tosse, Rinorrea	Embolia polmonare, Pneumotorace, Emottisi, Asma, Dispnea da sforzo	

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non comune</b> <i>Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti</i>	<b>Raro/Molto Raro</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, Vomito, Nausea, Stomatite, Dolore addominale	Emorragia gastrointestinale, Stipsi, Dolore all'addome superiore, Dispepsia, Flatulenza, Secchezza delle fauci	Ostruzione intestinale, Ascite, Enterite Gastrite, Disfagia, Dolore all'addome inferiore, Esofagite, Disturbi addominali, Malattia da reflusso gastroesofageo, Colite, Sangue nelle feci	
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Iperbilirubemia, Anomalie nei test di funzionalità epatica	Ittero	Insufficienza epatica (raro), Epatite colestatica (raro)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Rash, Alopecia, Eritema, Pelle secca, Prurito, Iperpigmentazione cutanea, Rash maculare, Desquamazione della pelle, Dermatite, Disturbi della pigmentazione, Disturbi ungueali	Vescicola, Ulcerazione della pelle, Rash, Orticaria, Reazione da fotosensitività, Eritema palmare, Rigonfiamento facciale, Porpora, Sindrome da "rievoazione" della radiazione	Lupus eritematoso cutaneo (raro), Gravi reazioni cutanee (raro), quali sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica (molto raro) (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	-	Dolore alle estremità, Dolore alla schiena, Artralgia	Rigonfiamento 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 riproduttivo e della mammella</i>	-	-	Emorragia vaginale	
<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 correlate all'uso di capecitabina in associazione a differenti regimi chemioterapici in molteplici indicazioni, sulla base dei dati di sicurezza relativi a oltre 3000 pazienti. Le ADR sono state inserite nello specifico gruppo di frequenza (Molto comune o Comune) in base all'incidenza più elevata osservata negli studi clinici principali e solo se **aggiuntive** a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o se appartenenti a **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 in linea con le ADR riportate per capecitabina in monoterapia o per la monoterapia con il medicinale di associazione (in letteratura e/o nel rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Alcune delle ADR sono reazioni che si osservano di frequente con l'agente di associazione (ad es. la neuropatia sensoriale periferica con docetaxel o oxaliplatino, l'ipertensione con bevacizumab); tuttavia non si può escludere un peggioramento indotto dalla terapia con capecitabina.

Tabella 5 Riassunto delle ADR segnalate in pazienti trattati con capecitabina nella terapia di associazione **in aggiunta** a quelle osservate con capecitabina in monoterapia o osservate **in un gruppo di frequenza più elevata** rispetto a capecitabina in monoterapia.

Sistema corporeo	Molto comune <i>Tutti i gradi</i>	Comune <i>Tutti i gradi</i>	Non noto <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Infezioni ed 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, +Febbre neutropenica, 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, Riduzione della vista, Vista 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, +Embolia e trombosi	Arrossamento, Ipotensione, Crisi ipertensive, Vampate di calore, Flebiti	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Mal di gola, Disestesia della faringe	Singhiozzo, Dolore faringolaringeo, Disfonia	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi, Dispepsia	Emorragia gastrointestinale superiore, Ulcerazione della bocca, Gastrite, Distensione addominale, Malattia da reflusso gastroesofageo,	

<b>Sistema corporeo</b>	<b>Molto comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Comune</b> <i>Tutti i gradi</i>	<b>Non noto</b> <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
		Dolore alla bocca, Disfagia, Emorragia rettale, Dolore addominale inferiore, Disestesia orale, Parestesia orale, Ipoestesia orale, Dolore addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Alterazione della funzionalità epatica	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Alopecia, Disturbi ungueali	Iperidrosi, Eruzione 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	Insufficienza renale acuta secondaria alla disidratazione
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Piressia, Debolezza, +Letargia, Intolleranza alla temperatura	Infiammazione delle mucose Dolore agli arti, Dolore, Brividi, Dolore al torace, Sindrome simil-influenzale, +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	

<sup>+</sup> 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 all'incidenza più elevata osservata negli studi clinici principali sulla terapia di associazione.

#### Descrizione di una selezione di reazioni avverse

##### *Sindrome mano-piede (vedere paragrafo 4.4)*

Negli studi sulla capecitabina in monoterapia (compresi gli studi sulla terapia adiuvante nel carcinoma del colon, sul trattamento del carcinoma del colon retto metastatico e sul trattamento del carcinoma della mammella), con la dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 ogni tre settimane, la sindrome mano-piede di qualunque grado è stata osservata con una frequenza compresa tra il 53% e il 60%; nel braccio capecitabina/docetaxel per il trattamento del carcinoma della mammella metastatico la frequenza è stata del 63%. Nella terapia con capecitabina in associazione, con la dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> di capecitabina due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 ogni tre settimane, la sindrome mano-piede di qualunque grado è stata osservata con una frequenza compresa tra il 22% e il 30%.

Nell'ambito di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o capecitabina in associazione a diversi regimi chemioterapici in molteplici indicazioni (carcinoma del colon, del colon retto, gastrico e della mammella) la sindrome mano-piede di qualunque grado si è manifestata in 2066 pazienti (43%) dopo un periodo mediano di 239 giorni (IC al 95%: 201,288) dall'inizio del trattamento con capecitabina. In tutti gli studi

combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti covariate e un aumento del rischio di sviluppare la sindrome mano-piede: aumento del dosaggio iniziale di capecitabina (grammo), riduzione della dose cumulativa di capecitabina (0,1\*kg), aumento dell'intensità di dose relativa nelle prime 6 settimane, aumento della durata del trattamento in studio (settimane), avanzamento dell'età (incrementi di 10 anni), sesso femminile e buon performance status secondo l'ECOG al basale (0 vs ≥1).

#### Diarrea (vedere paragrafo 4.4)

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

I risultati di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti covariate e un aumento del rischio di sviluppare diarrea: aumento della dose iniziale di capecitabina (grammo), aumento della durata del trattamento in studio (settimane), avanzamento dell'età (incrementi di 10 anni) e sesso femminile. È stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra le seguenti covariate e una riduzione del rischio di sviluppare diarrea: aumento della dose cumulativa di capecitabina (0,1\*kg) e aumento dell'intensità di dose relativa nelle prime 6 settimane.

#### Cardiotossicità (vedere paragrafo 4.4)

Oltre alle ADR descritte nelle tabelle 4 e 5, sulla base di un'analisi aggregata 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 carcinoma metastatico del colon retto e nel carcinoma 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, scompenso cardiaco, morte improvvisa ed extrasistole ventricolari.

#### Encefalopatia

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

#### Popolazioni particolari

##### Pazienti in età avanzata (vedere paragrafo 4.2)

Un'analisi dei dati sulla sicurezza in pazienti di età ≥ 60 anni trattati con capecitabina in monoterapia e un'analisi dei pazienti trattati con l'associazione terapeutica di capecitabina e docetaxel hanno mostrato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 e 4 correlate al trattamento e delle reazioni avverse serie correlate al trattamento rispetto ai pazienti di età inferiore a 60 anni. Inoltre i pazienti di età ≥60 anni trattati con capecitabina e docetaxel hanno interrotto prematuramente il trattamento a causa di reazioni avverse più frequenti rispetto ai pazienti di età inferiore a 60 anni.

I risultati di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra l'avanzamento dell'età (incrementi di 10 anni) e un aumento del rischio di sviluppare la sindrome mano-piede e diarrea e una riduzione del rischio di sviluppare neutropenia.

#### Sesso

I risultati di una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina hanno dimostrato che in tutti gli studi combinati è emersa un'associazione statisticamente significativa tra il sesso femminile e un aumento del rischio di sviluppare la sindrome mano-piede e diarrea e una riduzione del rischio di sviluppare neutropenia.

##### Pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)

Un'analisi dei dati sulla sicurezza in pazienti trattati con capecitabina in monoterapia (carcinoma del colon retto) con compromissione della funzione renale al basale ha mostrato un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 e 4 correlate al trattamento rispetto ai pazienti con funzione renale

normale (36% nei pazienti senza compromissione della funzione renale n= 268 vs rispettivamente 41% nella compromissione lieve n= 257 e 54% in quella moderata n= 59) (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con funzione renale moderatamente compromessa è stato osservato un aumento del tasso di riduzione della dose (44%) vs il 33% e il 32% nei pazienti con compromissione della funzione renale lieve o assente e un aumento dell'interruzione prematura del trattamento (21% di interruzioni nel corso dei primi due cicli) vs 5% e 8% nei pazienti con compromissione della funzione renale lieve o assente.

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 riportato nell'[Allegato V\\*](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Le manifestazioni di sovradosaggio acuto includono nausea, vomito, diarrea, mucosite, irritazione gastrointestinale ed emorragie, nonché depressione del midollo osseo. La gestione clinica del sovradosaggio deve avvenire tramite terapia convenzionale e intervento medico di supporto al fine di correggere le manifestazioni cliniche presenti e di prevenire eventuali possibili complicanze delle stesse.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC06

La capecitabina è una fluoropirimidina carbammato non citotossica, che agisce come precursore somministrabile per via orale della forma citotossica 5-fluorouracile (5-FU). La capecitabina viene 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, benché generalmente ad una concentrazione inferiore. Nei modelli tumorali da xenotrapianto umano la capecitabina ha dimostrato di avere un effetto sinergico in associazione a docetaxel, che può essere correlato all'iperegolazione della timidina fosforilasi da parte di docetaxel.

È stato osservato che il metabolismo del 5-FU nel percorso anabolico blocca la reazione di metilazione dell'acido deossiridilico in acido timidilico, interferendo così nella sintesi dell'acido deossiribonucleico (DNA). L'incorporazione di 5-FU porta inoltre all'inibizione della sintesi del RNA e delle proteine. Poiché DNA e RNA sono essenziali per la divisione e la crescita cellulare, il 5-FU può dar luogo ad un deficit di timidina che provoca la crescita non bilanciata e la morte cellulare. Gli effetti della deprivazione di DNA e RNA sono particolarmente marcati nelle cellule con crescita più rapida e che metabolizzano il 5-FU più velocemente.

### Carcinoma del colon e del colon-retto

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

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato in pazienti con carcinoma del colon in stadio III (Dukes C) avvalorano l'uso di capecitabina per la terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon (Studio X-ACT, 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 1 settimana di riposo, come cicli di 3 settimane per 24 settimane) o 5-FU e leucovorin (schema Mayo Clinic: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin e.v. seguiti da 425 mg/m<sup>2</sup> bolo di 5-FU e.v., nei giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni per 24 settimane). Capecitabina è risultata almeno equivalente al 5-FU/LV e.v. nella sopravvivenza libera da malattia nella popolazione per protocollo (HR 0,92; IC al 95% 0,80-1,06). In tutta la popolazione randomizzata i test sulla differenza tra capecitabina e 5-FU/LV

per la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale hanno evidenziato un HR di 0,88 (IC al 95% 0,77-1,01; p=0,068) e 0,86 (IC al 95% 0,74 - 1,01; p=0,060) rispettivamente. Il follow-up mediano al momento dell'analisi è stato di 6,9 anni. In un'analisi multivariata di Cox precedentemente pianificata, è stata dimostrata la superiorità di capecitabina rispetto al bolo di 5-FU/LV. I seguenti fattori erano stati predefiniti nell'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 al 95% 0,739 - 0,976; p=0,0212) sia in termini di sopravvivenza globale (HR: 0,828; IC al 95% 0,705 - 0,971; p=0,0203).

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

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato in pazienti con carcinoma del colon in stadio III (Dukes C) avvalorano l'uso di capecitabina in combinazione a oxaliplatino (XELOX) per il trattamento adiuvante nei pazienti con carcinoma 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 1 settimana di riposo, come cicli di 3 settimane per 24 settimane), in combinazione 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 leucovorin. Nell'analisi primaria per la DFS nella popolazione ITT, XELOX ha dimostrato di essere significativamente superiore a 5-FU/LV (HR=0,80, IC al 95% [0,69; 0,93]; p=0,0045). Il tasso di 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 avvalora questi risultati con un HR di 0,78 (IC al 95% [0,67; 0,92]; p=0,0024) nel braccio trattato con XELOX rispetto a quello trattato con 5-FU/LV. XELOX ha dimostrato un trend di superiorità in termini di OS con un HR di 0,87 (IC al 95% [0,72; 1,05]; p=0,1486) 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 si basano su un tempo di osservazione mediano di 59 mesi per l'OS e 57 mesi per la DFS. Il tasso di ritiro dallo studio per eventi avversi è stato più elevato nel braccio di trattamento con XELOX (21%) rispetto a quello del braccio con 5-FU/LV in monoterapia (9%) nella popolazione ITT.

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

I dati di due studi clinici di fase III con uguale disegno, multicentrici, randomizzati, controllati, (SO14695; SO14796) avvalorano 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 intervallo di 1 settimana e somministrati in cicli di 3 settimane). 604 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 5-FU e leucovorin (regime Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin e.v. seguiti da 425 mg/m<sup>2</sup> di 5-FU in bolo per via endovenosa, ai giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni). Le percentuali di risposta obiettiva globale nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono state: 25,7% (capecitabina) rispetto a 16,7% (regime Mayo); p < 0,0002. Il tempo mediano alla progressione è stato di 140 giorni (capecitabina) rispetto a 144 giorni (regime Mayo). La sopravvivenza mediana è stata di 392 giorni (capecitabina) rispetto a 391 giorni (regime Mayo). Non sono attualmente disponibili dati di confronto 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 carcinoma del colon-retto metastatico

I dati di uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato (NO16966) avvalorano l'uso di capecitabina in associazione a oxaliplatino o in associazione a oxaliplatino e bevacizumab per il trattamento di prima linea del carcinoma del colon-retto metastatico. Lo studio comprendeva due parti: una parte iniziale a due bracci nella quale 634 pazienti sono stati randomizzati a due differenti regimi di trattamento, cioè XELOX o FOLFOX-4, e una successiva parte 2x2 fattoriale nella quale 1401 pazienti sono stati randomizzati a quattro differenti regimi di trattamento, cioè XELOX più placebo, FOLFOX-4 più placebo, XELOX più bevacizumab, e FOLFOX-4 più bevacizumab. Vedere tabella 6 per i regimi di trattamento.

Tabella 6 Regimi di trattamento nello studio NO16966 (mCRC)

	Trattamento	Dose iniziale	Schedula
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup> e.v. 2 ore	Oxaliplatino al giorno 1, ogni 2 settimane
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> e.v. 2 ore	Leucovorin al giorno 1 e 2, ogni 2 settimane
	5-Fluorouracile	400 mg/m <sup>2</sup> e.v. in bolo, seguito da 600 mg/m <sup>2</sup> e.v. 22 ore	5-fluorouracile e.v. in bolo/infusione, al giorno 1 e 2, ogni due settimane
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di FOLFOX-4, ogni 2 settimane
XELOX o XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> e.v. 2 ore	Oxaliplatino al giorno 1, ogni 3 settimane
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> orale due volte al giorno	Capecitabina orale 2 volte al giorno per 2 settimane (seguita da una settimana di interruzione)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di XELOX, ogni 3 settimane

5-Fluorouracile: iniezione in bolo e.v. subito dopo leucovorin

Nel confronto generale la non inferiorità dei bracci contenenti XELOX rispetto a quelli contenenti FOLFOX-4 è stata dimostrata in termini di sopravvivenza libera da progressione nella popolazione di pazienti eleggibili e nella popolazione *intent-to-treat* (vedere tabella 7). I risultati indicano che XELOX è equivalente a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza globale (vedere tabella 7). Il confronto di XELOX più bevacizumab verso FOLFOX-4 più bevacizumab consisteva in un'analisi esplorativa pre-pianificata. Nel confronto tra questi sottogruppi di trattamento, XELOX più bevacizumab è risultato simile a FOLFOX-4 più bevacizumab in termini di sopravvivenza libera da progressione (HR 1,01; IC al 97,5% 0,84 - 1,22). Il follow-up mediano al momento delle analisi primarie nella popolazione *intent-to-treat* era 1,5 anni; i dati derivati da analisi eseguite dopo un ulteriore anno di follow-up sono inclusi anch'essi nella tabella 7. L'analisi della PFS in corso di trattamento non ha tuttavia confermato i risultati dell'analisi di PFS generale e OS: l'hazard ratio di XELOX verso FOLFOX-4 era di 1,24 con IC al 97,5% 1,07 - 1,44. Sebbene le analisi di sensibilità mostrino che differenze nella programmazione del regime e nel tempo di valutazione del tumore influiscono sull'analisi della PFS in corso di trattamento, non è stata trovata una spiegazione definitiva a questo risultato.

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

ANALISI PRIMARIA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPE*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPE*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 97,5%)
<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)
ULTERIORE ANNO DI FOLLOW UP			
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 97,5%)
<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)
-----	-----	-----	-------------------

\*PPE=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 (mFOLFOX) (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 mFOLFOX (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 mFOLFOX (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 8 Risultati di efficacia per lo studio AIO KRK

	<b>XELOX + bevacizumab</b> (ITT: n=127)	<b>XELIRI modificato + bevacizumab</b> (ITT: n=120)	<b>Hazard ratio IC al 95% Valore di p</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione dopo 6 mesi</b>			
<b>ITT</b>	76%	84%	-
<b>IC al 95%</b>	69 - 84%	77 - 90%	
<b>Sopravvivenza libera da progressione mediana</b>			
<b>ITT</b>	10,4 mesi	12,1 mesi	0,93
<b>IC al 95%</b>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 p=0,30
<b>Sopravvivenza globale mediana</b>			
<b>ITT</b>	24,4 mesi	25,5 mesi	0,90
<b>IC al 95%</b>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 p=0,45

#### Terapia di associazione nel trattamento di seconda linea del carcinoma coloretale metastatico

I dati di uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato (NO16967) avvalorano l'uso di capecitabina in associazione a oxaliplatino per il trattamento di seconda linea del carcinoma coloretale metastatico. In questo studio, 627 pazienti con carcinoma coloretale metastatico che avevano ricevuto un precedente trattamento con irinotecan in associazione a 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), vedere la tabella 76. È stato dimostrato che XELOX non è inferiore a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza libera da progressione nella popolazione per-protocollo e intent-to-treat (vedere tabella 9). I risultati indicano che XELOX è equivalente a FOLFOX-4 in termini di sopravvivenza globale (vedere tabella 9). Il follow-up mediano al momento delle analisi primarie nella popolazione *intent-to-treat* era 2,1 anni; i dati provenienti da analisi eseguite dopo ulteriori 6 mesi di follow-up sono inclusi anch'essi nella tabella 9.

Tabella 9 Principali risultati di efficacia per l'analisi di non-inferiorità dello studio NO16967

ANALISI PRIMARIA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 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)
ULTERIORI 6 MESI DI FOLLOW UP			
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC al 95%)
<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*.

#### Carcinoma gastrico avanzato

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato in pazienti con carcinoma gastrico avanzato avvalorano l'uso di capecitabina nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato (ML17032). 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 riposo) e cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore ogni 3 settimane). 156 pazienti in totale sono stati randomizzati 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 di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane). Capecitabina in associazione a cisplatino ha dimostrato la non-inferiorità rispetto a 5-FU in associazione a cisplatino in termini di sopravvivenza libera da progressione nell'analisi per protocollo (HR 0,81; IC al 95% 0,63 - 1,04). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 5,6 mesi (capecitabina + cisplatino) rispetto a 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 (HR 0,85; IC al 95% 0,64 - 1,13). La durata della sopravvivenza mediana è stata di 10,5 mesi (capecitabina + cisplatino) rispetto a 9,3 mesi (5-FU + cisplatino).

I dati provenienti da uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, di confronto tra capecitabina e 5-FU e tra oxaliplatino e cisplatino in pazienti con carcinoma gastrico avanzato avvalorano l'uso di capecitabina nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato (REAL-2). In questo studio, 1002 pazienti sono stati randomizzati con un disegno 2x2 fattoriale a uno dei seguenti 4 bracci:

- ECF: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> somministrato giornalmente in infusione continua mediante catetere centrale).
- ECX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno come trattamento continuo).
- EOF: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> somministrato giornalmente in infusione continua mediante catetere centrale).
- EOX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno come trattamento continuo).

Le analisi primarie di efficacia nella popolazione per protocollo hanno dimostrato la non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale per i regimi contenenti *capecitabina rispetto* ai regimi a base di 5-FU (HR 0,86; IC al 95% 0,8 - 0,99) e per i regimi contenenti *oxaliplatino rispetto* ai regimi a base di cisplatino (HR 0,92; IC al 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 contenenti 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 a oxaliplatino nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato. Studi con capecitabina in monoterapia indicano che capecitabina mostra attività nel carcinoma gastrico avanzato.

#### Carcinoma gastrico avanzato, del colon e del colon-retto: meta-analisi

Una meta-analisi di sei studi clinici (studi SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) avvalorò l'uso di capecitabina in sostituzione del 5-FU in monoterapia e nel trattamento di associazione del carcinoma gastrointestinale. L'analisi aggregata 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 al 95%: 671; 745) nei pazienti trattati con regimi contenenti capecitabina e di 683 giorni (IC al 95%: 646; 715) in quelli trattati con regimi contenenti 5-FU. L'hazard ratio per la sopravvivenza globale è stato 0,94 (IC al 95%: 0,89; 1,00, p=0,0489), il che indica che i regimi contenenti capecitabina sono non inferiori a quelli contenenti 5-FU.

#### Carcinoma della mammella

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

I dati di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, controllato, avvalorano l'utilizzo di capecitabina in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico in progressione a seguito del fallimento della chemioterapia citotossica che includeva un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana e docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). 256 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa di 1 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) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). Le percentuali di risposta obiettiva globale nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) sono state: 41,6% (capecitabina + docetaxel) vs. 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 a seguito del fallimento della chemioterapia contenente taxani e un'antraciclina e laddove la terapia con antracicline non sia indicata*

I dati di due studi clinici multicentrici di fase II avvalorano l'utilizzo di capecitabina in monoterapia per il trattamento di pazienti in progressione a seguito del fallimento della chemioterapia che includeva taxani e un'antraciclina o per i quali non sia indicata un'ulteriore terapia con antracicline. In questi studi 236 pazienti in totale sono stati trattati con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). Le percentuali di risposta obiettiva globale (valutazione dello sperimentatore) sono state del 20% (primo studio) e del 25% (secondo studio). Il tempo mediano alla progressione è stato di 93 e 98 giorni. La sopravvivenza mediana è stata di 384 e 373 giorni.

#### Tutte le indicazioni

Una meta-analisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o in associazione a diversi regimi chemioterapici in molteplici indicazioni (carcinoma del colon, del colon retto, gastrico e della mammella) ha evidenziato una sopravvivenza globale più prolungata nei pazienti in trattamento con capecitabina che hanno sviluppato la sindrome mano-piede

rispetto ai pazienti che non l'hanno sviluppata: sopravvivenza globale mediana 1100 giorni (IC al 95% 1007, 1200) vs 691 giorni (IC al 95% 638, 754) con un hazard ratio di 0,61 (IC al 95% 0,56, 0,66).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di condurre studi con il medicinale di riferimento contenente capecitabina in tutte le sottoclassi di popolazione pediatrica nell'adenocarcinoma del colon e del retto, nell'adenocarcinoma gastrico e nel carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la capecitabina viene assorbita completamente e rapidamente; successivamente viene convertita completamente nei metaboliti 5'-DFCR e 5'-DFUR. La somministrazione con il cibo diminuisce la percentuale di assorbimento della capecitabina, ma provoca soltanto un minore effetto sulla AUC di 5'-DFUR e sulla AUC del successivo metabolita 5-FU. Alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> al giorno 14 somministrato dopo i pasti, 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 di 1,50 - 2,00 - 2,00 - 2,00 e 3,34. I valori della AUC<sub>0-∞</sub> in µg•h/ml sono stati 7,75 - 7,24 - 24,6 - 2,03 e 36,3.

### Distribuzione

Studi sul plasma umano effettuati in vitro hanno evidenziato che la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU sono legati alle proteine, principalmente all'albumina, in percentuali rispettivamente pari al 54%, al 10%, al 62% e al 10%.

### Biotrasformazione

La capecitabina viene dapprima metabolizzata dalla carbossilesterasi epatica in 5'-DFCR, che viene successivamente convertita in 5'-DFUR ad opera della citidina deaminasi, localizzata principalmente nei tessuti del fegato e del tumore. Si ha in seguito un'ulteriore attivazione catalitica del 5'-DFUR ad opera della timidina fosforilasi (ThyPase). Gli enzimi coinvolti nell'attivazione catalitica sono presenti nei tessuti tumorali, ma anche nei tessuti sani, anche se generalmente in quantità inferiori. La biotrasformazione sequenziale enzimatica della capecitabina in 5-FU porta a concentrazioni più elevate all'interno dei tessuti neoplastici. Nei tumori del colon-retto la generazione di 5-FU sembra essere in gran parte localizzata nelle cellule stromali del tumore. Dopo la somministrazione orale della capecitabina a pazienti con tumore coloretale, il rapporto della concentrazione di 5-FU nei tumori coloretali rispetto ai tessuti adiacenti era di 3,2 (con variazione da 0,9 a 8,0). Il rapporto della concentrazione di 5-FU nel tumore rispetto al plasma era di 21,4 (con variazione da 3,9 a 59,9, n=8), mentre il rapporto nei tessuti sani rispetto al plasma era di 8,9 (con variazione da 3,0 a 25,8, n=8). È stata misurata l'attività della timidina fosforilasi che è risultata essere 4 volte superiore nel tumore coloretale primitivo rispetto ai valori riportati nel tessuto normale adiacente. Sulla base di studi di immunostochimica, 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>) che risulta molto meno tossico. La diidropirimidasi agisce sull'anello pirimidinico per ottenere l'acido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Infine, la β-ureido--propionasi trasforma il FUPA in α-fluoro-β-alanina (FBAL) che è eliminata con le urine. L'attività della

diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è il fattore critico limitante. La carenza di DPD può indurre un' aumentata tossicità della capecitabina (vedere paragrafo 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. La capecitabina e i suoi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso le urine; il 95,5% della dose di capecitabina somministrata è stato ritrovato nelle urine. L'escrezione fecale è minima (2,6%). Il principale metabolita escreto nelle urine è FBAL, che rappresenta il 57% della dose somministrata. Circa il 3% della dose somministrata è escreto nelle urine come capecitabina immodificato.

#### Terapia di associazione

Studi di fase I relativi alla valutazione degli effetti di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel o paclitaxel e viceversa hanno dimostrato che non vi è alcun effetto di capecitabina sulla farmacocinetica di docetaxel o paclitaxel ( $C_{max}$  e AUC) e che non vi è alcun effetto di docetaxel o paclitaxel sulla farmacocinetica di 5'-DFUR.

#### Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

È stata condotta un' analisi farmacocinetica di popolazione in seguito al trattamento con capecitabina somministrata alla dose di 1250 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno in 505 pazienti affetti da tumore del colon-retto. Il sesso, la presenza o l' assenza di metastasi epatica al basale, il performance status 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 compromissione della funzione epatica dovuta a metastasi del fegato:* uno studio di farmacocinetica ha mostrato che la biodisponibilità della capecitabina e l'esposizione a 5-FU possono aumentare in pazienti tumorali con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata dovuta a metastasi del fegato, rispetto ai pazienti senza compromissione della funzione epatica. Non si ha disponibilità di dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzione epatica grave.

*Pazienti con compromissione della funzione renale:* in base agli esiti di uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti tumorali con compromissione della funzione renale da lieve a grave, non si ha alcuna evidenza del fatto che la clearance della creatinina abbia effetti sulla farmacocinetica del farmaco immodificato e di 5-FU. È emerso che la clearance della creatinina influenza l'esposizione sistemica a 5'-DFUR (aumento del 35% della AUC quando la clearance della creatinina diminuisce del 50%) e a FBAL (aumento del 114% della AUC quando la clearance della creatinina diminuisce del 50%). FBAL è un metabolita privo di attività antiproliferativa.

*Anziani:* in base alle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte su pazienti di varie età (da 27 a 86 anni) e di cui 234 (46%) pazienti erano di età superiore o uguale a 65 anni, l'età non influisce sulla farmacocinetica di 5'-DFUR e 5-FU. La AUC di FBAL aumentava con l'età (un incremento del 20% dell'età porta a un incremento del 15% nella AUC di FBAL). Tale incremento è probabilmente dovuto a una variazione della funzionalità renale.

*Fattori etnici:* a seguito della somministrazione orale di capecitabina al dosaggio di 825 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno per 14 giorni, pazienti giapponesi (n=18) hanno evidenziato una  $C_{max}$  di circa il 36% inferiore e una AUC del 24% più bassa per la capecitabina rispetto ai pazienti caucasici (n=22). I pazienti giapponesi hanno inoltre evidenziato una  $C_{max}$  di circa il 25% inferiore e una AUC del 34% più bassa per la FBAL rispetto ai pazienti caucasici. La rilevanza clinica di queste differenze è sconosciuta. Non sono state riscontrate differenze significative nell'esposizione ad altri metaboliti (5'DFCR, 5'DFUR e 5-FU).

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

In studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione giornaliera di capecitabina, per via orale, alle scimmie cynomolgus e ai topi ha prodotto effetti tossici a livello gastrointestinale e del sistema ematopoietico e linfatico, tipici delle fluoropirimidine. Tali tossicità erano reversibili. È stata osservata

tossicità cutanea, caratterizzata da alterazioni degenerative/regressive, dovuta alla capecitabina. La capecitabina non ha evidenziato tossicità epatiche e del SNC. Nella scimmia cynomolgus è stata individuata tossicità cardiovascolare (per esempio prolungamento dell'intervallo PR e dell'intervallo QT) in seguito alla somministrazione (100 mg/kg) per via endovenosa, ma non dopo ripetute somministrazioni di dosaggio (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, i topi femmina che hanno assunto capecitabina hanno evidenziato disturbi della fertilità; tale effetto è risultato comunque reversibile dopo un periodo di sospensione del farmaco. Inoltre, durante uno studio di 13 settimane sono state riscontrate variazioni atrofiche e degenerative negli organi riproduttivi dei topi maschi; tali effetti erano comunque reversibili dopo un periodo di sospensione del farmaco (vedere paragrafo 4.6).

Studi sulla embriotossicità e teratogenicità nei topi hanno mostrato un aumento, correlato alla dose, di riassorbimento fetale e teratogenicità. Nella scimmia si sono osservati aborti e letalità embrionale a dosi elevate, ma non vi erano evidenze di teratogenicità.

La 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 gli altri analoghi nucleosidici (ossia 5-FU), la capecitabina risultava clastogenica nei linfociti umani (*in vitro*) e ha mostrato un trend positivo nel test (*in vivo*) dei micronuclei nel midollo osseo del topo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

talco (E553b)  
lattosio anidro  
croscarmellosa sodica (E468)  
ipromellosa (E464)  
cellulosa microcristallina (E460)  
magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento della compressa:

ipromellosa (E464)  
titanio diossido (E171)  
lattosio monoidrato  
macrogol  
ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare ad una temperatura superiore a 25°C.

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

Alu/Alu Blister contenente 10 compresse rivestite con film. Ogni astuccio contiene 120 compresse rivestite con film (12 blister da 10 compresse).

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

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

EU/1/13/831/002

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

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

#### **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Paesi Bassi

#### **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

#### **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione degli PSUR non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentargli PSUR per questo medicinale se il medicinale è inserito nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

#### **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco