

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xelcip 150 mg compresse rivestite con film
Xelcip 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per la dose da 150 mg:
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di capecitabina

Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 12,3 mg di lattosio monoidrato

Per la dose da 500 mg:
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di capecitabina

Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 41 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Per la dose da 150 mg:
Compresse rivestite con film, di colore rosa, a forma di capsula, biconvesse, con inciso "150" su un lato e lisce sull'altro.

Per la dose da 500 mg:
Compresse rivestite con film, di colore rosa, a forma di capsula, biconvesse, con inciso "500" su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Xelcip deve essere prescritto solo da un medico specializzato nell'uso di medicinali antineoplastici. Si raccomanda un attento monitoraggio di tutti i pazienti durante il primo ciclo di trattamento.

Il trattamento deve essere interrotto qualora si osservi progressione della malattia o tossicità non tollerabile. I calcoli della dose standard e ridotta, in base alla superficie corporea, per dosaggi iniziali di capecitabina pari a 1250 mg/m² e 1000 mg/m² sono forniti rispettivamente nelle tabelle 1 e 2.

Posologia

Posologia consigliata (vedere paragrafo 5.1):

Monoterapia

Carcinoma del colon, del colon-retto e della mammella

Nella somministrazione in monoterapia, il dosaggio iniziale consigliato di capecitabina nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico o del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico è 1250 mg/m², somministrato due volte al giorno (mattino e sera; dosaggio totale giornaliero pari a 2500 mg/m²) per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo. La terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon di stadio III è consigliata per la durata di 6 mesi.

Terapia combinata

Carcinoma del colon, del colon-retto e gastrico

Nel trattamento combinato, la dose iniziale consigliata di capecitabina deve essere ridotta a 800 - 1000 mg/m², se somministrato due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo, oppure a 625 mg/m² due volte al giorno, se somministrato continuativamente (vedere paragrafo 5.1). In associazione con irinotecan, la dose iniziale raccomandata è 800 mg/m², quando somministrata due volte al giorno per 14 giorni seguita da un periodo di 7 giorni di intervallo con irinotecan 200 mg/m² al 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 si deve iniziare, prima della somministrazione di cisplatino, una pre-medicazione per mantenere un'adeguata idratazione e un trattamento antiemetico, in base 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 base 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 mammario

In associazione con docetaxel, il dosaggio iniziale consigliato di capecitabina nel trattamento del carcinoma mammario metastatico è 1250 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni, seguiti da un periodo di 7 giorni di intervallo, in associazione a docetaxel 75 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane. Nei pazienti in trattamento con l'associazione capecitabina più docetaxel, prima della somministrazione di docetaxel, si deve iniziare una pre-medicazione con un corticosteroide orale, come ad es. desametasone, in base 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, al dosaggio iniziale 1250 mg/m²

	Dosaggio di 1250 mg/m ² (due volte al giorno)			
	Dosaggio pieno	Numero di compresse da 150 mg e/o 500 mg per ciascuna	Dose ridotta (75%)	Dose ridotta (50%)

	1250 mg/m ²	somministrazione (da assumere al mattino e alla sera)		950 mg/m ²	625 mg/m ²
Superficie corporea (m ²)	Dose per somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per somministrazione (mg)	Dose per 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, al dosaggio iniziale 1000 mg/m²

Dosaggio di 1000 mg/m ² (due volte al giorno)					
	Dosaggio pieno 1000 mg/m ²	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 ²	Dose ridotta (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporea (m ²)	Dose per somministrazione (mg)	150 mg	500 mg	Dose per somministrazione (mg)	Dose per 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

Modifiche della posologia durante il trattamento:

Generale

La tossicità causata dalla somministrazione di capecitabina può essere gestita con trattamento sintomatico e/o modifica del dosaggio (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 diventeranno serie o rischiose per la vita, 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 della necessità di interrompere immediatamente il trattamento se si verifica una tossicità di grado moderato o grave. Le dosi di capecitabina non assunte a causa di tossicità non possono essere sostituite. Qui di seguito sono riportate le modifiche del dosaggio consigliate in caso di tossicità:

Tabella 3 Schema di riduzione della dose di capecitabina (ciclo di 3 settimane o somministrazione continua)

Gradi di tossicità*	Modifiche della dose durante un ciclo di terapia	Modifica della dose per il ciclo successivo (% del dosaggio iniziale)
• <i>Grado 1</i>	Mantenere il livello della dose	Mantenere il livello della dose
• <i>Grado 2</i>		
-Prima comparsa	Interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	100%
-Seconda comparsa		75%
-Terza comparsa		50%
-Quarta comparsa	Interrompere permanentemente il trattamento	Non pertinente
• <i>Grado 3</i>		
-Prima comparsa	Interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	75%
-Seconda comparsa		50%
-Terza comparsa	Interrompere permanentemente il trattamento	Non pertinente
• <i>Grado 4</i>		
-Prima comparsa	Interrompere permanentemente il trattamento oppure, qualora il medico ritenesse che la continuazione del trattamento sia nel miglior interesse del paziente, interrompere il trattamento fino al raggiungimento del grado 0-1	50%
-Seconda comparsa	Interrompere permanentemente il trattamento	Non pertinente

*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 in cicli di 3 settimane in combinazione con altri medicinali:

Le modifiche di dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata in cicli di 3 settimane in associazione con altri medicinali devono essere fatte in accordo alla precedente tabella 3 per capecitabina e in base al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'altro medicinale/i.

All'inizio del ciclo di trattamento, qualora sia indicato un posticipo del trattamento per capecitabina o per l'altro/gli altri medicinale/i, la somministrazione di tutti i medicinali deve essere ritardata fino al raggiungimento delle condizioni per la ripresa della somministrazione di tutti i medicinali.

Durante un ciclo di trattamento, per quelle tossicità considerate dal medico non correlate a capecitabina, il trattamento con capecitabina deve essere continuato e la dose dell'altro medicinale modificata in accordo alle relative informazioni prescrittive.

Se l'altro/gli altri medicinale/i deve essere interrotto definitivamente, il trattamento con capecitabina può essere ripreso quando le condizioni per la reintroduzione di capecitabina si siano ristabilite.

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 ininterrottamente in combinazione con altri agenti:

Le modifiche di dose per tossicità quando capecitabina è utilizzata ininterrottamente in associazione con altri medicinali devono essere fatte in accordo alla precedente tabella 3 per capecitabina e in base al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per l'altro/gli altri medicinale/i.

Modifiche della posologia in particolari popolazioni di pazienti:

Insufficienza epatica

Non vi sono sufficienti dati di sicurezza ed efficacia per poter raccomandare modifiche del dosaggio per i pazienti affetti da insufficienza epatica. Non esistono dati relativi all'insufficienza epatica dovuta a cirrosi o ad epatite.

Danno renale

Capecitabina è controindicata in pazienti affetti da danno 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 affetti da danno renale moderato (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/m² nei pazienti affetti da danno renale moderato al basale. Non è richiesta una riduzione della dose per una dose iniziale di 1000 mg/m² in pazienti con danno renale moderato al basale. Non si raccomanda alcuna modifica della dose iniziale nei pazienti affetti da danno renale lieve (clearance della creatinina pari a 51-80 ml/min al basale). Sono consigliabili un attento monitoraggio e l'interruzione immediata del trattamento se il paziente sviluppa un evento avverso di grado 2, 3 o 4 durante il trattamento, e la dose successiva deve essere modificata come indicato nella precedente tabella 3. Se durante il trattamento la clearance della creatinina calcolata scende al di sotto di 30 ml/min, il trattamento con capecitabina deve essere interrotto. Queste raccomandazioni sulle modifiche della posologia in caso di danno renale si applicano sia alla monoterapia che all'uso combinato (vedere anche il paragrafo "Anziani" riportato di seguito).

Anziani

Durante l'utilizzo di capecitabina in monoterapia, non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale. Tuttavia, in pazienti di età ≥ 60 anni, sono state riportate più frequentemente reazioni avverse di grado 3 o 4 correlate al trattamento, rispetto ai soggetti più giovani.

Quando capecitabina è stata usata in associazione con 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 combinazione con docetaxel*: nei pazienti di età uguale o superiore a 60 anni si è osservato un incremento dell'incidenza delle reazioni avverse di grado 3 o 4 correlate al trattamento e di reazioni avverse gravi correlate al trattamento (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda un dosaggio iniziale di capecitabina ridotto al 75% (950 mg/m² due volte al giorno) in pazienti di età uguale o superiore a 60 anni. Se non si manifestasse tossicità in pazienti di età ≥ 60 anni trattati con una dose iniziale ridotta di capecitabina in combinazione con docetaxel, il dosaggio di capecitabina può essere lentamente incrementato a 1250 mg/m² 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 Xelcip devono essere deglutite con acqua entro 30 minuti dal pasto.

4.3 Controindicazioni

- Storia di reazioni gravi o inattese alla terapia con una fluoropirimidina,
- Ipersensibilità alla capecitabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o al fluorouracile,
- Nei pazienti con nota deficienza 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 affetti da insufficienza epatica grave,
- Nei pazienti affetti da danno renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min),
- 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 il dosaggio comprendono diarrea, dolori addominali, nausea, stomatite e sindrome mano-piede (reazione cutanea mano-piede, eritrodisestesia palmo-plantare). La maggior parte delle reazioni avverse è reversibile e non necessita l'interruzione permanente della terapia, anche se può rendersi necessaria una sospensione o riduzione dei dosaggi.

Diarrea. Pazienti con diarrea grave devono essere controllati accuratamente e in caso di disidratazione devono essere loro somministrati fluidi ed elettroliti. Può essere somministrato un trattamento antidiarroico 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 si intende un incremento da 7 a 9 scariche al giorno o incontinenza e malassorbimento. Diarrea di grado 4 è un incremento ≥ 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 danno renale acuto, specialmente in pazienti con funzione renale già compromessa o quando la capecitabina è somministrata contemporaneamente a farmaci nefrotossici noti. Il danno renale acuto secondario alla disidratazione può essere potenzialmente fatale.

Qualora si verifichi 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 scatenante corretta o controllata. Modificazioni della dose devono essere effettuate per l'evento avverso scatenante 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 indolore delle mani e/o dei piedi e/o fastidio che non impedisce lo svolgimento delle normali attività del paziente.

La sindrome mano-piede di grado 2 è definita come eritema e 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 la somministrazione di capecitabina deve essere sospesa fino alla risoluzione o riduzione dell'intensità dei sintomi al grado 1. Dopo il verificarsi di sindrome mano-piede di grado 3, i dosaggi successivi di capecitabina devono essere diminuiti. Quando capecitabina e cisplatino sono utilizzati in combinazione, non è raccomandato l'uso di vitamina B6 (piridossina) per il trattamento sintomatico o di profilassi secondaria della sindrome mano-piede, in quanto casi pubblicati attestano che può ridurre l'efficacia di cisplatino. C'è qualche evidenza che dexpantenolo 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, disritmia, shock cardiogeno, morte improvvisa e alterazioni elettrocardiografiche (inclusi rari casi di prolungamento dell'intervallo QT). Dette reazioni avverse possono verificarsi più frequentemente nei pazienti con precedente anamnesi di coronaropatia. Aritmia cardiaca (inclusi fibrillazione ventricolare, torsioni di punta e bradicardia), angina pectoris, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia sono stati riportati dai pazienti che assumevano capecitabina. I pazienti con storie significative di cardiopatia, aritmia e angina pectoris devono essere considerati con cautela (vedere paragrafo 4.8).

Ipo- o ipercalcemia. Ipo- o ipercalcemia è stata riportata durante il trattamento con capecitabina. I pazienti con pre-esistente storia di ipo- o ipercalcemia devono essere considerati con 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 cumarinici. In uno studio sull'interazione con la somministrazione di una singola dose di warfarina, si è registrato un significativo incremento dell'AUC media (+57%) di S-warfarina. 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 cumarinici insieme a capecitabina devono essere monitorati regolarmente per l'eventuale verificarsi di alterazioni dei parametri della coagulazione (INR o tempo di protrombina) e il dosaggio degli anticoagulanti deve essere aggiustato di conseguenza (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica. In assenza di dati sulla sicurezza e l'efficacia in pazienti con insufficienza epatica, l'utilizzo di capecitabina deve essere attentamente monitorato in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata, indipendentemente dalla presenza o meno di metastasi del fegato. La somministrazione di capecitabina deve essere interrotta se si verificano aumenti della bilirubina, correlati al trattamento, $>3,0 \times$ LSN o aumenti delle aminotransferasi epatiche (ALT, AST), correlati al trattamento, $>2,5 \times$ 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.

Danno renale. L'incidenza di reazioni avverse di grado 3 o 4 in pazienti affetti da danno renale moderato (clearance della creatinina pari a 30-50 ml/min) è maggiore rispetto alla popolazione totale (vedere paragrafo 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 5-FU 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: la 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, si deve procedere all'interruzione permanente della capecitabina.

Poiché questo medicinale contiene lattosio anidro come eccipiente, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo 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 cumarinici: in pazienti trattati contemporaneamente con capecitabina e anticoagulanti cumarinici, come per esempio warfarina e fenprocumone, sono stati riportati alterazione dei parametri della coagulazione e/o emorragie. Tali reazioni si sono verificate entro diversi giorni e fino a diversi mesi dall'inizio della terapia con capecitabina e, in alcuni casi, entro un mese dall'interruzione della terapia con capecitabina. In uno studio clinico sull'interazione farmacocinetica, dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg di warfarina, il trattamento con capecitabina ha incrementato del 57% l'AUC di S-warfarina con un incremento del 91% del valore di INR. Poiché il metabolismo di R-warfarina 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 cumarinici insieme a 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 il trattamento concomitante di capecitabina e fenitoina sono stati registrati incrementi delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, risultanti in 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 e acido folinico ha mostrato che l'acido folinico non ha effetti importanti sulla farmacocinetica della capecitabina e dei suoi metaboliti. Tuttavia, l'acido folinico ha un effetto sulla farmacodinamica della capecitabina, la cui tossicità può risultare incrementata dall'acido folinico: la dose massima tollerata di capecitabina da sola a regimi intermittenti è 3000 mg/m² al giorno, mentre quando capecitabina era associata ad acido folinico (30 mg p.o. due volte al giorno) la dose massima tollerata di capecitabina era 2000 mg/m² al giorno. L'aumentata tossicità può essere rilevante quando si passa da 5-FU/LV alla capecitabina. Ciò può essere rilevante anche con integrazione di acido folico per carenza di folato a causa della similarità tra acido folico e acido folinico.

Sorivudina e analoghi: è stata riportata un'interazione farmaceutica 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 somministrato 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. L'uso concomitante di allopurinolo e capecitabina deve essere evitato.

Interferone alfa: la dose massima tollerata di capecitabina era 2000 mg/m² al giorno quando assunto in associazione con interferone alfa-2a (3 MUI/m² al giorno), rispetto a 3000 mg/m² al giorno quando capecitabina era somministrato da solo.

Radioterapia: la dose massima tollerata di capecitabina in monoterapia utilizzando il regime intermittente è di 3000 mg/m² al giorno mentre, quando combinato con radioterapia per il carcinoma del retto, la dose massima tollerata di capecitabina è 2000 mg/m² al giorno, usando sia una somministrazione continua che una somministrazione giornaliera da lunedì a venerdì durante un 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 con oxaliplatino o in associazione con 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 ad un pasto. Poiché gli attuali dati relativi alla sicurezza e all'efficacia si basano sulla somministrazione del farmaco con cibo, si raccomanda di somministrare con capecitabina con cibo. La somministrazione con cibo diminuisce la percentuale di assorbimento di capecitabina (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Alle donne potenzialmente fertili deve essere consigliato di evitare la 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 usato 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 riproduttiva 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 controindicato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se capecitabina sia escreta nel latte materno. Notevoli quantità di capecitabina e dei suoi metaboliti sono state ritrovate nel latte di topi che allattavano. 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 su 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 altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare e 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 combinazione con 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 il paragrafo 5.1 per i dettagli sugli studi più importanti, inclusi i disegni dello studio e i risultati di efficacia più importanti.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequentemente riportate e/o clinicamente rilevanti sono state disturbi gastrointestinali (specialmente diarrea, nausea, vomito, dolori addominali, stomatite), sindrome mano-piede (eritrodismetria palmo-plantare), affaticamento, astenia, anoressia, cardiotoxicità, peggioramento della disfunzione renale ove la funzione fosse già precedentemente compromessa 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, e nella tabella 5 per l'assunzione di capecitabina in associazione con 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), 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 raggruppata 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 in base all'incidenza globale derivante dall'analisi raggruppata.

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

Sistema corporeo	Molto comune Tutti i gradi	Comune Tutti i gradi	Non comune Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti	Raro/Molto Raro (Esperienza post commercializzazione)
<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	
<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, Umore depresso, 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 (molto raro)
<i>Patologie dell'occhio</i>	-	Aumento della lacrimazione, Congiuntivite, Irritazione	Ridotta acuità visiva, Diplopia	Stenosi del dotto lacrimale (raro), Disturbi della cornea (raro), Cheratite (raro), Cheratite

Sistema corporeo	Molto comune Tutti i gradi	Comune Tutti i gradi	Non comune Gravi e/o pericolosi per la vita (grado 3-4) o considerati clinicamente rilevanti	Raro/Molto Raro (Esperienza post commercializzazione)
		dell'occhio		puntata (raro)
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	-	-	Capogiro, 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, Iperensione, Petecchie, Ipotensione, Arrossamenti, 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, Dolori addominali	Emorragia gastrointestinale, Costipazione, 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 di 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)

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>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 ed urinarie</i>	-	-	Idronefrosi, Incontinenza urinaria, Ematuria, Nicturia, Aumento della creatininemia	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	-	-	Emorragie vaginali	
<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 in terapia combinata:

La tabella 5 elenca le ADR associate all'uso di capecitabina in associazione con 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 del medicinale combinato (in letteratura e/o nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto).

Alcune delle ADR sono reazioni che si osservano di frequente con il medicinale combinato (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 riportate in pazienti trattati con capecitabina nella terapia combinata **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	

Sistema corporeo	Molto comune <i>Tutti i gradi</i>	Comune <i>Tutti i gradi</i>	Raro/Molto Raro <i>(Esperienza post commercializzazione)</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Neutropenia febbrile, Trombocitopenia	Depressione midollare, +Neutropenia febbrile	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	-	Ipersensibilità	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Diminuzione dell'appetito	Ipokaliemia, Iponatremia, Ipomagnesemia, Ipcalcemia, Iperglicemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	-	Disturbi del sonno, Ansia	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Alterazione del gusto, Parestesia e 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 visione, 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, 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 della faringo-laringeo, Disfonia	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Stipsi, Dispepsia	Emorragia dell'addome superiore, Ulcerazione della bocca, Gastrite, Distensione addominale, Malattia da reflusso gastroesofageo, Dolore alla bocca, Disfagia, Emorragia rettale, Dolore all'addome inferiore,	

Sistema corporeo	Molto comune Tutti i gradi	Comune Tutti i gradi	Raro/Molto Raro (Esperienza post commercializzazione)
		Disestesia orale, Parestesia orale, Ipoestesia orale, Malessere addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Alterazione della funzionalità epatica	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Alopecia, Disturbi a carico delle unghie	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 ed urinarie</i>	-	Ematuria, Proteinuria, Riduzione della clearance della creatinina, Disuria	Danno renale acuto secondario 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 alla frequenza più elevata osservata negli studi clinici principali sulla terapia combinata.

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 il dosaggio di 1250 mg/m² di capecitabina due volte al giorno nei giorni 1-14 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 mammario metastatico la frequenza è stata del 63%. Nella terapia combinata con capecitabina, con il dosaggio di 1000 mg/m² 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%.

Una metanalisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o capecitabina combinata con 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 (95% IC: 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 sei 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 comportare la comparsa di diarrea, che si è osservata fino a un massimo del 50% dei pazienti.

I risultati di una metanalisi 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 del dosaggio 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 raggruppata 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), sono state osservate le seguenti ADR con un'incidenza inferiore allo 0,1% associate all'uso di capecitabina in monoterapia: cardiomiopatia, scompenso cardiaco, morte improvvisa ed extrasistole ventricolari.

Encefalopatia:

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

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (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 gravi correlate al trattamento rispetto ai pazienti con meno di 60 anni di età. Inoltre i pazienti di età ≥60 anni trattati con capecitabina e docetaxel hanno interrotto più frequentemente il trattamento prematuramente a causa delle reazioni avverse rispetto ai pazienti con meno di 60 anni di età.

I risultati di una metanalisi 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.

Genere

I risultati di una metanalisi 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 danno 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 danno 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 danno renale n= 268 vs rispettivamente 41% nel danno lieve n= 257 e 54% in quello moderato n= 59) (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa è stato osservato un aumento del tasso di riduzione della dose (44%) rispetto al 33% e il 32% nei pazienti con danno renale lieve o assente e un aumento dell'interruzione prematura del trattamento (21% di interruzioni durante i primi due cicli) rispetto al 5% e 8% nei pazienti con danno 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Manifestazioni acute di sovradosaggio includono nausea, vomito, diarrea, mucosite, irritazione gastrointestinale e sanguinamento e soppressione del midollo osseo. La gestione clinica del sovradosaggio deve comprendere gli interventi medici terapeutici e di supporto abituali con lo scopo di correggere le manifestazioni cliniche che si presentano e di prevenire le loro possibili complicazioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citostatico (antimetabolita), codice ATC: L01BC06

La capecitabina è una fluoropirimidina carbamato non citotossica, che agisce come precursore somministrabile per via orale della forma citotossica 5-fluorouracile (5-FU). La capecitabina è attivata tramite diversi passaggi enzimatici (vedere paragrafo 5.2). L'enzima coinvolto nella conversione finale in 5-FU, la timidina fosforilasi (ThyPase), si ritrova nei tessuti tumorali, ma anche nei tessuti normali, sebbene 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 alla 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, l'effetto del 5-FU può essere quello di creare una deficienza di timidina che provoca la crescita non bilanciata e la morte di una cellula. 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 derivanti da uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato di fase III in pazienti con carcinoma del colon in stadio III (Dukes C) supportano 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/m² due volte al giorno per 2 settimane, seguite da 1 settimana di riposo, in cicli di 3 settimane per 24 settimane) o 5-FU e leucovorin (schema Mayo Clinic: 20 mg/m² leucovorin e.v. seguiti da 425 mg/m² bolo di 5-FU e.v., nei giorni da 1 a 5, ogni 28 giorni per 24 settimane). Capecitabina è risultato almeno equivalente al 5-FU/LV e.v. nella sopravvivenza libera da malattia nella popolazione per protocollo (HR 0,92; 95% IC 0,80-1,06). In tutta la popolazione randomizzata la differenza tra capecitabina e 5-FU/LV per la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale ha evidenziato una HR di 0,88 (95% IC 0,77-1,01; p=0,068) e 0,86 (95% IC 0,74-1,01; p=0,060) rispettivamente. Il follow-up mediano al tempo dell'analisi è stato di 6,9 anni. In un'analisi multivariata di Cox precedentemente pianificata, è stata dimostrata la superiorità di capecitabina verso il bolo di 5-FU/LV. I seguenti fattori erano stati predefiniti nel piano dell'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, DFS (HR: 0,849; 95% IC 0,739 – 0,976; p=0,0212) sia in termini di sopravvivenza globale, OS (HR: 0,828; 95% IC 0,705 – 0,971; p=0,0203).

Terapia combinata nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon

I dati derivanti da uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato di fase III, in pazienti con carcinoma del colon in stadio III (Dukes C) supportano 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/m² due volte al giorno per 2 settimane, seguite da 1 settimana di riposo, in cicli di 3 settimane per 24 settimane), in combinazione a oxaliplatino (130 mg/m² in infusione endovenosa per 2 ore al giorno 1 di ogni ciclo, 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 (intent-to-treat), XELOX ha dimostrato di essere significativamente superiore a 5-FU/LV (HR=0,80, 95% IC=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Il tasso di DFS a 3 anni è stato del 71% per XELOX rispetto al 67% per 5-FU/LV. L'analisi eseguita per l'endpoint secondario della RFS supporta questi risultati con un HR di 0,78 (95% IC=[0,67; 0,92]; p=0,0024) per XELOX rispetto a 5-FU/LV. XELOX ha dimostrato un trend di superiorità in OS con un HR di 0,87 (95% IC=[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 sono basati 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 5FU/LV in monoterapia (9%) nella popolazione ITT.

Monoterapia con capecitabina nel carcinoma del colon-retto metastatico

I dati di due studi clinici con uguale disegno, multicentrici, randomizzati, controllati, di fase III (SO14695: SO14796) supportano l'uso di capecitabina per il trattamento di prima linea del tumore metastatico del colon-retto. In questi studi 603 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina (1250 mg/m² 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/m² leucovorin e.v. seguiti da 425 mg/m² di 5-FU in bolo per via endovenosa, nei 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 verso i regimi combinati di prima linea.

Terapia combinata nel trattamento di prima linea del carcinoma coloretale metastatico

I dati di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato di fase III (NO16966) supportano l'uso di capecitabina in associazione con oxaliplatino o in associazione con oxaliplatino e bevacizumab per il trattamento di prima linea del carcinoma coloretale 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, comprendente 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 (CCRM)

	Trattamento	Dose iniziale	Programma di dosaggio
FOLFOX-4 oppure FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² e.v. 2 ore	Oxaliplatino nel giorno 1, ogni 2 settimane Leucovorin nel giorno 1 e 2, ogni 2 settimane 5-fluorouracile e.v. bolo/infusione, ciascuna nel giorno 1 e 2, ogni due settimane
	Leucovorin	200 mg/m ² e.v. 2 ore	
	5-Fluorouracile	400 mg/m ² e.v. in bolo, seguito da 600 mg/m ² e.v. 22 ore	
	Placebo oppure Bevacizumab	5 mg/kg e.v. 30-90 min	
XELOX	Oxaliplatino	130 mg/m ² e.v. 2 ore	Oxaliplatino nel giorno 1, ogni 3 settimane

oppure XELOX+ Bevacizumab	Capecitabina	1000 mg/m ² orale due volte al giorno	Capecitabina orale 2 volte al giorno per 2 settimane (seguita da una settimana di interruzione)
	Placebo oppure Bevacizumab	7,5 mg/kg e.v. 30-90 min	Giorno 1, prima di XELOX, ogni 3 settimane
5-Fluorouracile 5-Fluorouracile: iniezione in bolo e.v. subito dopo il leucovorin			

La non inferiorità dei bracci contenenti XELOX rispetto a quelli contenenti FOLFOX-4 nel confronto generale 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). Un confronto di XELOX più bevacizumab verso FOLFOX-4 più bevacizumab è stata 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; 97,5% IC 0,84 - 1,22). Il follow-up mediano al momento delle analisi primarie nella popolazione intent-to-treat era 1,5 anni; i dati derivanti dalle analisi eseguite dopo un ulteriore anno di follow-up sono anch'essi riportati nella Tabella 7. Tuttavia, l'analisi della PFS on-treatment non ha confermato i risultati dell'analisi della PFS generale e della OS: l'HR di XELOX rispetto a FOLFOX-4 era di 1,24 con IC 97,5% 1,07 - 1,44. Sebbene le analisi di sensibilità mostrano che differenze negli schemi del regime e nella tempistica di valutazione del tumore influiscono sull'analisi della PFS on-treatment, non è stata trovata una risposta 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 (97.5% IC)
Parametro: Sopravvivenza libera da progressione			
PPE	241	259	1,05 (0,94; 1,18) 1,04 (0,93; 1,16)
ITT	244	259	
Parametro: Sopravvivenza complessiva			
PPE	577	549	0,97 (0,84; 1,14) 0,96 (0,83; 1,12)
ITT	581	553	
ULTERIORE ANNO DI FOLLOW UP			
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (97.5% IC)
Parametro: Sopravvivenza libera da progressione			
PPE	242	259	1,02 (0,92; 1,14) 1,01 (0,91; 1,12)
ITT	244	259	
Parametro: Sopravvivenza complessiva			
PPE	600	594	1,00 (0,88;

ITT	602	596	1,13) 0,99 (0,88; 1,12)
-----	-----	-----	----------------------------

*PPE=popolazione di pazienti eleggibili; **ITT=popolazione intent-to-treat

I dati di uno studio randomizzato, controllato di fase III (CAIRO) supportano l'uso di capecitabina ad una dose iniziale di 1.000 mg/m² per 2 settimane ogni 3 settimane in combinazione con irinotecan per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. 820 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento sequenziale (n=410) oppure un trattamento combinato (n=410). Il trattamento sequenziale consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1,250 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni), un trattamento di seconda linea con irinotecan (350 mg/m² nel giorno 1), e un trattamento di terza linea con una combinazione di capecitabina (1,000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) e oxaliplatino (130 mg/m² il giorno 1). Il trattamento combinato consisteva in un trattamento di prima linea con capecitabina (1,000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) combinato con irinotecan (250 mg/m² il giorno 1) (XELIRI) ed un trattamento di seconda linea con capecitabina (1,000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni) più oxaliplatino (130 mg/m² il giorno 1). Tutti i cicli di trattamento erano somministrati ad intervalli di 3 settimane. Nel trattamento di prima linea il tempo mediano di sopravvivenza senza progressione nella popolazione intent-to-treat era di 5,8 mesi (IC 95%, 5,1-6,2 mesi) per capecitabina in monoterapia e 7,8 mesi (IC 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/m² due volte al giorno nei giorni da 1 a 14 di un ciclo di tre settimane associata a irinotecan 250 mg/m² 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/m² due volte al giorno per 14 giorni +irinotecan 250 mg/m² 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 da un'analisi intermedia di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato di fase II (AIO KRK 0604) supportano l'uso di capecitabina ad una dose iniziale di 800 mg/m² per due settimane ogni 3 settimane in combinazione con irinotecan e bevacizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. 120 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina associato a irinotecan (XELIRI) e bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), irinotecan (200 mg/m² in infusione di 30 minuti nel giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti nel giorno 1 ogni 3 settimane); un totale di 127 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con capecitabina in associazione con oxaliplatino più bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m² due volte al giorno per due settimane seguito da 7 giorni di riposo), oxaliplatino (130 mg/m² in infusione di 2 ore al giorno 1 ogni 3 settimane), e bevacizumab (7,5 mg/kg in infusione da 30 a 90 minuti nel giorno 1 ogni 3 settimane). Dopo un follow-up per la popolazione di studio di una durata media di 26,2 mesi, le risposte al trattamento sono state le seguenti:

Tabella 8 Principali risultati di efficacia per lo studio AIO KRK

	<i>XELOD + bevacizumab (ITT: N=127)</i>	<i>XELIRI modificato + bevacizumab (ITT: n=120)</i>	<i>Hazard ratio IC al 95% Valore di p</i>
<i>Sopravvivenza libera da progressione dopo 6 mesi</i>			
ITT 95% CI	76% 69%-84%	84% (95%) 77%-90%	
<i>Sopravvivenza libera da progressione mediana</i>			
ITT 95% CI	10.4 mesi 9.0-12.0	12.1 mesi 10.8-13.2	0.93 0.82-1.07 P=0.30
<i>Sopravvivenza globale mediana</i>			
ITT 95% CI	24.4 mesi 19.3-30.7	25.5 mesi 21.0-31.0	0.90 0.68-1.19 P=0.45

Terapia combinata nel trattamento di seconda linea del carcinoma coloretale metastatico

I dati di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato di fase III (NO16967) supportano l'uso di capecitabina in associazione con 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 con un regime a base di fluoropirimidine come trattamento di prima linea sono stati randomizzati al trattamento con XELOX o FOLFOX-4. Per il regime del dosaggio 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-protocol 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 dell'analisi primaria nella popolazione intent-to-treat era 2,1 anni; i dati derivati 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

Agenzia Italiana del Farmaco

	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Popolazione	Tempo mediano all'evento (giorni)		HR (IC 95%)
Parametro: Sopravvivenza libera da progressione			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametro: Sopravvivenza complessiva			
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 95%)
Parametro: Sopravvivenza libera da progressione			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametro: Sopravvivenza complessiva			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=popolazione per-protocol; **ITT=popolazione intent-to-treat

Carcinoma gastrico avanzato:

I dati derivanti da uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato di fase III in pazienti con carcinoma gastrico avanzato supportano 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/m² due volte al giorno per 2 settimane seguiti da 7 giorni di riposo) e cisplatino (80 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore ogni 3 settimane). Un totale di 156 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 5-FU (800 mg/m² al giorno, in infusione continua dal giorno 1 al giorno 5 ogni 3 settimane) e cisplatino (80 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore nel giorno 1 ogni 3 settimane). Capecitabina in combinazione con cisplatino ha dimostrato la non-inferiorità rispetto a 5-FU in combinazione con cisplatino in termini di sopravvivenza libera da progressione nell'analisi per protocollo (HR 0,81; IC al 95% 0,63 - 1,04). La mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata di 5,6 mesi (capecitabina + cisplatino) rispetto a 5,0 mesi (5-FU + cisplatino). L'HR per la durata della sopravvivenza (sopravvivenza globale) è stata simile all'HR per la sopravvivenza libera da progressione (HR 0,85; IC al 95% 0,64 - 1,13). La mediana della durata della sopravvivenza è stata di 10,5 mesi (capecitabina + cisplatino) rispetto a 9,3 mesi (5-FU + cisplatino).

I dati derivanti da uno studio clinico multicentrico, randomizzato, di fase III di confronto tra capecitabina e 5-FU e tra oxaliplatino e cisplatino in pazienti con carcinoma gastrico avanzato supportano 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/m² in bolo nel giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m² in infusione di 2 ore nel giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m² somministrato giornalmente in infusione continua mediante catetere centrale).
- ECX: epirubicina (50 mg/m² in bolo nel giorno 1 ogni 3 settimane), cisplatino (60 mg/m² in infusione di 2 ore nel giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m² due volte al giorno continuativamente).

- EOF: epirubicina (50 mg/m² in bolo nel giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m² in infusione di 2 ore nel giorno 1 ogni 3 settimane) e 5-FU (200 mg/m² somministrato giornalmente in infusione continua mediante catetere centrale).
- EOX: epirubicina (50 mg/m² in bolo al giorno 1 ogni 3 settimane), oxaliplatino (130 mg/m² in infusione di 2 ore nel giorno 1 ogni 3 settimane) e capecitabina (625 mg/m² due volte al giorno continuativamente).

L'analisi primaria sull'efficacia nella popolazione per protocollo ha dimostrato la non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale per capecitabina verso i regimi a base di 5-FU (HR 0,86; IC 95% 0,8 - 0,99) e per oxaliplatino verso regimi a base di cisplatino (HR 0,92; IC 95% 0,80 - 1,1). La mediana della sopravvivenza globale è stata di 10,9 mesi nei regimi a base di capecitabina e 9,6 mesi in quelli contenenti 5-FU. La mediana della sopravvivenza globale è stata di 10,0 mesi nei regimi a base di cisplatino e di 10,4 mesi nei regimi a base di oxaliplatino.

Capecitabina è stata anche utilizzata in associazione con oxaliplatino nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato. Studi con capecitabina con film in monoterapia indicano che capecitabina ha attività nel carcinoma gastrico avanzato.

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

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

Carcinoma mammario:

Terapia combinata con capecitabina e docetaxel nel carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico

I dati di uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato, di fase III supportano l'utilizzo di capecitabina in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento della chemioterapia citotossica che includeva un'antraciclina. In questo studio 255 pazienti sono state randomizzate al trattamento con capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana e docetaxel 75 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). 256 pazienti sono state randomizzate al trattamento con docetaxel da solo (100 mg/m² in infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane). La sopravvivenza è stata superiore nel braccio della combinazione capecitabina + docetaxel (p = 0,0126). La sopravvivenza mediana è stata di 442 giorni (capecitabina + docetaxel) rispetto a 352 giorni (docetaxel da solo). La percentuale di risposta obiettiva globale riscontrabile nell'intera popolazione randomizzata (valutazione dello sperimentatore) è stata di 41,6% (capecitabina + docetaxel) rispetto a 29,7% (docetaxel da solo); p = 0,0058. Il tempo alla progressione della malattia è stato superiore nel braccio della combinazione capecitabina + docetaxel (p < 0,0001). Il tempo mediano alla progressione è stato di 186 giorni (capecitabina + docetaxel) rispetto a 128 giorni (docetaxel da solo).

Monoterapia con capecitabina dopo fallimento con chemioterapia contenente taxani, antracicline e dove la terapia con antracicline non è indicata

I dati di due studi clinici multicentrici di fase II supportano l'utilizzo di capecitabina in monoterapia per il trattamento di pazienti dopo il fallimento della chemioterapia che includeva taxani e un'antraciclina o per le quali non sia indicata un'ulteriore terapia con antracicline. In questi studi 236 pazienti in totale sono state trattate con capecitabina (1250 mg/m² due volte al giorno per 2 settimane seguite da un intervallo di 1 settimana). La percentuale di risposta obiettiva globale (valutazione dello sperimentatore) è stata 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 metanalisi su 14 studi clinici con dati relativi a più di 4700 pazienti trattati con capecitabina in monoterapia o in associazione con 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 hanno sviluppato la sindrome mano-piede: sopravvivenza globale mediana 1100 giorni (95% IC : 1007; 1200) vs 691 giorni (95% IC: 638; 754) con un HR di 0,61 (95% IC: 0,56; 0,66).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di condurre studi con 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 di dose di 502-3514 mg/m²/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 maniera più che dose-proporzionale, a causa della non lineare farmacocinetica relativa al metabolita attivo.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la capecitabina è assorbita completamente e rapidamente; successivamente si converte ampiamente 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. Al dosaggio di 1250 mg/m² al giorno 14 somministrato dopo i pasti, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max} in µg/ml) della 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_{max} in ore) è stato di 1,50 - 2,00 - 2,00 - 2,00 e 3,34. I valori della AUC_{0-∞} in µg·h/ml sono stati 7,75 - 7,24 - 24,6 - 2,03 e 36,3.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La capecitabina è prima metabolizzata dalla carbossilesterasi epatica in 5'-DFCR, che viene poi convertita in 5'-DFUR ad opera della citidina deaminasi, localizzata principalmente nei tessuti del fegato e del tumore. Si ha poi 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, sebbene generalmente in quantità inferiore. La biotrasformazione sequenziale enzimatica della capecitabina in 5-FU porta a più elevate concentrazioni all'interno dei tessuti neoplastici. Nel caso dei tumori del colon-retto la generazione di 5-FU sembra essere in gran parte localizzata nelle cellule stromali del tumore. Dopo la somministrazione orale 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). E' 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 immunoistochimica, la timidina fosforilasi sembra essere in gran parte localizzata nelle cellule stromali del tumore.

Il 5-FU è successivamente catabolizzato dall'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) nel molto meno tossico diidro-5-fluorouracile (FUH₂). La diidropirimidasi taglia l'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

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 nelle 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 farmaco immodificato.

Terapia combinata

Studi di fase I sulla 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

E' stata condotta un' analisi di farmacocinetica di popolazione in seguito a trattamento con capecitabina somministrata alla dose di 1250 mg/m² 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, lo Status della performance secondo Karnofsky, la bilirubina totale, l' albumina sierica, ASAT e ALAT non hanno influito in maniera statisticamente significativa sulla farmacocinetica di 5'-DFUR, 5-FU e FBAL.

Pazienti con insufficienza epatica dovuta a metastasi del fegato

Uno studio di farmacocinetica ha mostrato che la biodisponibilità della capecitabina e l' esposizione a 5-FU possono aumentare in pazienti tumorali con insufficienza epatica da lieve a moderata dovuta a metastasi al fegato, rispetto ai pazienti senza insufficienza epatica. Non vi sono dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica grave.

Pazienti con danno renale

In base ad uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti tumorali con danno renale da lieve a grave, non si ha alcuna evidenza di un effetto della clearance della creatinina sulla farmacocinetica del farmaco immodificato e di 5-FU. E' stato trovato 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 all' analisi farmacocinetica di popolazione condotta 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. L' 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/m² due volte al giorno per 14 giorni, pazienti giapponesi (n=18) hanno evidenziato una C_{max} di circa il 36% inferiore e un' AUC del 24% più bassa per la capecitabina rispetto ai pazienti caucasici (n=22). I pazienti giapponesi hanno anche evidenziato una C_{max} di circa il 25% inferiore e un' 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 sulla tossicità con somministrazioni 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. E' stata osservata con capecitabina tossicità della cute, caratterizzata da alterazioni degenerative/regressive. La capecitabina non ha evidenziato tossicità epatiche e del SNC. Tossicità cardiovascolare (ad es. prolungamento dell'intervallo PR e dell'intervallo QT) è stata individuata nella scimmia cynomolgus dopo somministrazione (100 mg/kg) per via endovenosa, ma non dopo ripetute somministrazioni (1379 mg/m²/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 si sono avute 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).

In studi di embriotossicità e teratogenicità nel topo, sono stati osservati aumenti del riassorbimento fetale e della teratogenicità correlati alla dose. Nella scimmia si sono osservati aborti e letalità embrionale a dosi elevate, ma non 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 hamster cinese). Tuttavia, come gli altri analoghi nucleosidici (ad es. 5-FU), la capecitabina risultava clastogenica nei linfociti umani (*in vitro*) e ha mostrato un trend positivo nel test dei micronuclei nel midollo osseo del topo (*in vivo*).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa 6 cps
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa 15 cps (E464)
Diossido di titanio (E171)
Macrogol
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 è presente alcuna raccomandazione particolare per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio.

150 mg: 10, 60 compresse rivestite con film
500 mg: 4, 120 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cipla UK Ltd.
The Old Post House,
Heath Road,
Weybridge,
Surrey, KT13 8TS,
Regno Unito

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

043312014 - "150 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/pvdc/al
043312026 - "500 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister pvc/pvdc/al
043312038 - "150 mg compresse rivestite con film" 6 x 10 compresse in blister pvc/pvdc/al
043312040 - "500 mg compresse rivestite con film" 12 x 10 compresse in blister pvc/pvdc/al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/12/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO