CAPECARE®
(capecitabina)

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Comprimido revestido

500 mg

Capecare®
capecitabina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

Agente citostático

APRESENTAÇÃO
Caixa contendo 120 comprimidos revestidos de 500 mg.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **Capecare®** 500 mg contém:
capecitabina ..... 500 mg
Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, lactose, talco, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, lactose monoidratada e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Capecare® é indicado para:

Câncer de mama

- **Capecare®** em combinação com docetaxel é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, após falha da quimioterapia citotóxica com antraciclina.
- **Capecare®** em monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático resistente a regimes de quimioterapia com paclitaxel e antraciclina ou resistente a paclitaxel para pacientes em que a terapia adicional com antraciclina não seria indicada, como pacientes que receberam doses cumulativas de 400 mg/m^2 de doxorrubicina ou equivalente. Define-se resistência como progressão da doença na vigência do tratamento, com ou sem resposta inicial, ou recorrência em até 6 meses do término do tratamento adjuvante com antraciclina ou regimes que contenham antraciclina.

Câncer colorretal

- **Capecare®** é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal Dukes C (estágio III), submetidos à ressecção completa do tumor primário, nos casos em que haja preferência para terapia com fluoropirimidinas. Capecitabina demonstrou não inferioridade ao 5-FU/LV [5-fluoruracila mais Leucovorin® (ácido folínico)] no que se refere à sobrevida livre de doença. Embora nem capecitabina nem a quimioterapia combinada prolonguem a sobrevida global, a quimioterapia combinada tem demonstrado uma melhor sobrevida livre de doença, se comparada ao 5-FU/LV. O médico deve considerar esses resultados ao prescrever capecitabina em monoterapia no tratamento adjuvante do câncer colorretal Dukes C.
- **Capecare®** é indicado como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático, nos casos em que haja preferência para terapia com fluoropirimidinas. A quimioterapia combinada tem demonstrado benefício na sobrevida se comparado à monoterapia com 5-FU/LV. A comparação entre capecitabina em combinação com oxaliplatina e 5-FU/LV em combinação com oxaliplatina para assegurar segurança ou a manutenção da vantagem de sobrevida não foi adequadamente estudada. **Capecare®** combinado com oxaliplatina ou combinado com oxilaplatina e bevacizumabe é indicado para tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático. **Capecare®** também pode ser combinado com oxaliplatina para o tratamento de segunda linha do câncer colorretal metastático em pacientes previamente tratados com irinotecano em combinação com um regime de fluoropirimidina como terapia de primeira linha.

Câncer gástrico

- **Capecare®** é indicado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer gástrico em estágio avançado, desde que associado com compostos de platina, como a cisplatina ou oxaliplatina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Câncer colorretal
Monoterapia em câncer colorretal adjuvante
Um estudo clínico controlado de fase III, multicêntrico, randomizado, em pacientes com câncer colorretal em estágio III (Dukes C) foi conduzido para estudar o uso de capecitabina como tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal (Estudo X-ACT: M66001). Nesse estudo, 1.987 pacientes foram randomizados para receberem tratamento com capecitabina (1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido por

período de descanso de uma semana, e administrado em ciclos a cada três semanas, durante 24 semanas), ou 5-FU e Leucovorin® (ácido folínico) (esquema de tratamento Mayo: 20 mg/m^2 de Leucovorin® intravenoso (i.v.), seguido por 425 mg/m^2 i.v. em *bolus* de 5-FU, nos dias 1 a 5, a cada 28 dias durante 24 semanas). Capecitabina foi pelo menos equivalente ao 5-FU/LV i.v. na sobrevida livre de doença (p = 0,0001, margem de não inferioridade de 1,2). Em toda a população randomizada, as diferenças entre capecitabina e 5-FU/LV na sobrevida livre da doença e sobrevida global mostraram razão de risco de 0,88 (IC 95%, 0,77 – 1,01; p = 0,068) e 0,86 (0,74 – 1,01; p = 0,060), respectivamente. O tempo mediano de acompanhamento no momento da análise era de 6,9 anos.[1]

Terapia combinada em câncer colorretal adjuvante

Capecitabina em combinação com oxaliplatina (XELOX) para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal foi estudada em estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado de fase III, em pacientes com câncer colorretal estágio III (Dukes C) (estudo NO16968).[2] Nesse estudo, 944 pacientes foram randomizados para ciclos de três semanas, durante 24 semanas, com capecitabina (1.000 mg/m^2, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana), em combinação com oxaliplatina (infusão intravenosa de 130 mg/m^2 durante duas horas do dia 1, a cada três semanas) e 942 pacientes foram randomizados para *bolus* de 5-FU e Leucovorin®. Na análise primária para sobrevida livre de doença, na população com intenção de tratamento (ITT), XELOX mostrou-se significativamente superior a 5-FU/LV (razão de risco = 0,80, IC 95% = [0,69; 0,93], p = 0,0045). A taxa da sobrevida livre de doença de três anos foi de 71% para XELOX *versus* 67% para 5-FU/LV. A análise para o objetivo secundário de sobrevida livre de recorrência apoia esses resultados com uma razão de risco de 0,78 (IC 95% = [0,67; 0,92], p = 0,0024) para XELOX *versus* 5-FU/LV. XELOX mostrou uma tendência a sobrevida global superior, com uma razão de risco de 0,87 (IC 95%= [0,72; 1,05], p = 0,1486) que se traduz em uma redução de 13% no risco de morte. A taxa de sobrevida global de cinco anos foi de 78% para XELOX *versus* 74% para 5-FU/LV. Os resultados de eficácia baseiam-se em um tempo mediano de observação de 59 meses para a sobrevida global e 57 meses para a sobrevida livre de doença. A taxa de retirada do estudo devido a eventos adversos foi maior no braço de terapia combinada de capecitabina com oxaliplatina (21%) quando comparada com ao braço 5-FU/LV (9%) na população ITT, segundo estudo NO16968.

Monoterapia em câncer colorretal metastático

Dois estudos clínicos com desenho idêntico, multicêntricos, randomizados, controlados, de fase III foram conduzidos para estudar o uso de capecitabina como tratamento de primeira linha no câncer colorretal metastático (SO14695; SO14796). Nesses estudos, 603 pacientes foram randomizados para o tratamento com capecitabina (1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido de período de descanso de uma semana, em ciclos de três semanas) e 604 pacientes foram randomizados para o tratamento com 5-FU e Leucovorin® (esquema de tratamento Mayo: 20 mg/m^2 de Leucovorin® i.v., seguido de 425 mg/m^2 i.v. de 5-FU em *bolus*, nos dias 1 a 5, a cada 28 dias).
Os índices de resposta objetiva global em toda a população randomizada (avaliação do pesquisador) foi 25,7% (capecitabina) *versus* 16,7% (esquema de tratamento Mayo); p< 0,0002. O tempo mediano até a progressão foi de 140 dias (capecitabina) *versus* 144 dias (esquema de tratamento Mayo). A sobrevida mediana foi de 392 dias (capecitabina) *versus* 391 dias (esquema de tratamento Mayo).[3,4]

Terapia combinada no tratamento de primeira linha de câncer colorretal

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado, de fase 3 (NO16966) foi conduzido para o uso de capecitabina em combinação com oxaliplatina ou em combinação com oxaliplatina e bevacizumabe (BV) para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático.[5] O estudo foi composto por duas partes: uma parte inicial com 2 braços na qual os pacientes foram randomizados para dois grupos diferentes de tratamento, incluindo XELOX ou FOLFOX-4, e uma parte subsequente fatorial 2x2 com 4 grupos distintos de tratamento, incluindo XELOX + placebo (P), FOLFOX-4 + P, XELOX + BV e FOLFOX-4 + BV. Os regimes de tratamento estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 1. Regimes de tratamento no estudo NO16966

	Tratamento	**Dose inicial**	**Esquema**
FOLFOX-4	Oxaliplatina	85 mg/m^2 IV 2 h	Oxaliplatina no dia 1, cada 2 semanas
	Leucovorin®	200 mg/m^2 IV 2 h	Leucovorin® nos dias 1 e 2, cada 2 semanas
Ou	5-Fluorouracil	400 mg/m^2 IV *bolus*, 600 mg/m^2 IV 22 h	5-fluorouracil IV *bolus*/infusão, nos dias 1 e 2, cada 2 semanas
FOLFOX-4 + Avastin®	Placebo ou Avastin®	5 mg/kg IV 30-90 minutos	Dia 1, antes do FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX	Oxaliplatina	130 mg/m^2 IV 2 h	Oxaliplatina no dia 1, cada 3 semanas
Ou	Capecitabina	1.000 mg/m^2 via oral, duas vezes ao dia	Capecitabina oral, duas vezes ao dia, por 2 semanas (seguido por 1 semana sem tratamento)
	Placebo ou Avastin®	7,5 mg/kg IV 30 – 90 minutos	Dia 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-fluorouracil: injeção IV *bolus* imediatamente após Leucovorin®			

A não inferioridade dos braços contendo XELOX comparado aos braços contendo FOLFOX-4, na comparação global, foi demonstrada nos termos de sobrevida livre de progressão (SLP) na população de pacientes elegível e na população com intenção de tratamento (ITT) (veja tabela a seguir). Os resultados indicam que XELOX é equivalente a FOLFOX-4 no que se refere à sobrevida global. Uma comparação de XELOX + bevacizumabe *versus* FOLFOX-4 + bevacizumabe foi uma análise exploratória pré-especificada. Na comparação desse subgrupo de tratamento, XELOX + bevacizumabe foi similar a FOLFOX-4 + bevacizumabe no que se refere a sobrevida livre de progressão [razão de risco 1,01 (IC 97,5% 0,84, 1,22)]. O acompanhamento mediano no tempo de análise primária na população com intenção de tratamento foi 1,5 anos. Os dados provenientes de análises após um ano adicional do acompanhamento também foram incluídos na tabela a seguir.

Tabela 2. Resultados de não inferioridade fundamentais para a análise primária e dos dados de acompanhamento de um ano (populações EPP e ITT, estudo NO16966)

Análise primária			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT: N = 1.017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1.017)**	
População	**Mediana de tempo para o evento (dias)**		**Razão de risco (IC 97,5%)**
Parâmetro: sobrevida livre de progressão			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parâmetro: sobrevida global			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
Um ano adicional do acompanhamento			
População	**Mediana de tempo para o evento (dias)**		**Razão de risco (IC 97,5%)**
Parâmetro: sobrevida livre de progressão			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parâmetro: sobrevida global			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP = população de pacientes elegíveis; ** ITT = população com intenção de tratamento

Terapia combinada no tratamento de segunda linha de câncer colorretal

O estudo clínico NO16967 fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado estudou a utilização de capecitabina em combinação com oxaliplatina para o tratamento de segunda linha de câncer colorretal metastático[6]. Nesse estudo, 627 pacientes com carcinoma colorretal metastático, e previamente tratados com irinotecano em combinação com um regime de fluoropirimidina como terapia de primeira linha, foram randomizados para tratamento com XELOX ou FOLFOX-4. Para o esquema de dose de XELOX e FOLFOX-4 (sem adição de placebo ou bevacizumabe), vide a Tabela 1, XELOX demonstrou ser não inferior a FOLFOX-4 em termos de sobrevida livre de progressão na população per-protocolo e na população com intenção de tratamento (vide a tabela a seguir). Os resultados indicam que XELOX é equivalente a FOLFOX-4 em termos de SG. O acompanhamento mediano até o tempo da análise primária na população com intenção de tratamento foi 2,1 anos. Os dados provenientes de uma análise após seis meses adicionais do acompanhamento também estão incluídos na tabela a seguir.

Tabela 3. Resultados de eficácia / não inferioridade fundamentais para a análise primária e dos dados de acompanhamento de seis meses do Estudo NO16967 (populações PPP e ITT)

Análise primária			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT: N = 313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)**	
População	**Mediana de tempo para o evento (dias)**		**Razão de risco (IC 95%)**
Parâmetro: sobrevida livre de progressão			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parâmetro: sobrevida global			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
Seis meses adicionais do acompanhamento			
População	**Mediana de tempo para o evento (dias)**		**Razão de risco (IC 95%)**
Parâmetro: sobrevida livre de progressão			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parâmetro: sobrevida global			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP = população per-protocolo; **ITT = população com intenção de tratamento

Uma análise combinada dos dados de eficácia do tratamento de primeira-linha (estudo NO16966; parte inicial de 2 braços) e do tratamento de segunda-linha (estudo NO16967) proporciona suporte adicional aos resultados de não inferioridade de XELOX *versus* FOLFOX-4, conforme obtido nos estudos individuais: a sobrevida livre de progressão na população per-protocolo [razão de risco 1,00 (IC 95%: 0,88; 1,14)] com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 193 dias (XELOX; 508 pacientes) *versus* 204 dias (FOLFOX-4; 500 pacientes). Os resultados indicam que XELOX é equivalente a FOLFOX-4 em termos de SG [razão de risco 1,01 (IC 95%: 0,87; 1,17)] com uma mediana de SG de 468 dias (XELOX) *versus* 478 dias (FOLFOX-4).

Câncer gástrico

Terapia combinada

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado, de fase III estudou a utilização de capecitabina para o tratamento de pacientes com câncer gástrico metastático ou avançado.[7] Nesse estudo, 160 pacientes foram randomizados para tratamento com capecitabina (1.000 mg/m^2, duas vezes ao dia, por duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana) e cisplatina (80 mg/m^2 em infusão de duas horas, a cada três semanas). Um total de 156 pacientes foram randomizados para tratamento com 5-FU (800 mg/m^2 por dia, infusão contínua dos dias 1 ao 5, durante três semanas) e cisplatina (80 mg/m^2, em infusão no dia 1, a cada três semanas). O objetivo primário do estudo foi alcançado, capecitabina foi ao menos equivalente ao 5-FU em combinação com cisplatina no que se refere à sobrevida livre de progressão (análise realizada na população per-protocolo). O resultado da sobrevida global foi similar ao resultado da sobrevida livre de progressão (Tabela 4), ou seja, a combinação de capecitabina e cisplatina foi equivalente à combinação de 5-FU e cisplatina no que se refere à mediana de sobrevida global.

Tabela 4. Resumo dos resultados dos principais parâmetros de eficácia (PPP, Estudo ML17032)

Parâmetro	**Mediana (meses) (IC de 95%)**		**Razão de risco (IC 95%)***
	Capecitabine/cisplatina (N = 139)	**5-FU / cisplatina (N = 137)**	
Sobrevida livre de progressão	5,6 (4,9; 7,3)	5,0 (4,2; 6,3)	0,81 (0,63; 1,04)
Sobrevida global	10,5 (9,3; 11,2)	9,3 (7,4; 10,6)	0,85 (0,64; 1,13)

* Efeito do tratamento não ajustado em modelo proporcional de Cox.

Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, de fase III, comparando capecitabina com 5-FU e oxaliplatina com cisplatina em pacientes com câncer gástrico avançado foi conduzido para o tratamento de primeira linha de câncer gástrico avançado.[8,9] Nesse estudo, 1.002 pacientes foram randomizados em um desenho fatorial 2x2 para um dos quatro braços seguintes:

– ECF: epirrubicina (50 mg/m^2 em *bolus* no dia 1, a cada três semanas), cisplatina (60 mg/m^2, por infusão de duas horas, no dia 1, a cada três semanas) e 5-FU (200 mg/m^2 por dia, administrado por infusão contínua por meio de um acesso central).
– ECX: epirrubicina (50 mg/m^2 em *bolus*, no dia 1, a cada três semanas), cisplatina (60 mg/m^2 por infusão de duas horas no dia 1, a cada três semanas) e capecitabina (625 mg/m^2, duas vezes por dia, continuamente).
– EOF: epirrubicina (50 mg/m^2 em *bolus* no dia 1, a cada três semanas), oxaliplatina (130 mg/m^2 administrado em infusão de duas horas no dia 1, a cada três semanas) e 5-FU (200 mg/m^2 diariamente administrado por infusão contínua por meio de acesso central).
– EOX: epirrubicina (50 mg/m^2 em *bolus* no dia 1, a cada três semanas), oxaliplatina (130 mg/m^2 administrado em infusão de duas horas no dia 1, a cada três semanas) e capecitabina (625 mg/m^2, duas vezes ao dia, continuamente).
As análises de eficácia primária na população per-protocolo demonstraram a não inferioridade na sobrevida global para a capecitabina *versus* esquemas baseados no 5-FU (razão de risco 0,86, IC 95%: 0,80 a 0,99) e para a oxaliplatina *versus* esquemas baseados na cisplatina (razão de risco 0,92, IC 95%: 0,8 a 1,1). A sobrevida média global foi de 10,9 meses em esquemas baseados na capecitabina e 9,6 meses em esquemas com 5-FU. A sobrevida média global foi de 10,0 meses em esquemas baseados em cisplatina e 10,4 meses em esquemas baseados em oxaliplatina.
Capecitabina também tem sido usada em combinação com oxaliplatina no tratamento do câncer gástrico avançado.[10-12]

Câncer colorretal e gástrico avançado: meta-análise
Uma meta-análise de seis estudos clínicos (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) avaliou se capecitabina pode substituir 5-FU no câncer gastrintestinal.[13,14] A análise conjunta inclui 3.097 pacientes tratados com esquemas que continham capecitabina e 3.074 pacientes tratados com esquemas que continham 5-FU. A razão de risco para a sobrevida global foi de 0,94 (IC de 95%: 0,89 a 1,00, p = 0,0489), indicando que os esquemas que continham capecitabina são não inferiores aos esquemas que continham 5-FU.

Câncer de mama
Terapia combinada
Capecitabina para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado, em combinação com docetaxel, após insucesso de quimioterapia citotóxica incluindo uma antraciclina foi estudada em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado, de fase III. Nesse estudo, 255 pacientes foram randomizados para tratamento com capecitabina (1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana) e docetaxel (75 mg/m^2, por infusão intravenosa de uma hora, a cada três semanas). Um total de 256 pacientes foram randomizados para tratamento com docetaxel isoladamente (100 mg/m^2, por infusão intravenosa de uma hora, a cada três semanas). A sobrevida foi superior no grupo tratado com a combinação capecitabina + docetaxel (p = 0,0126). A sobrevida mediana foi de 442 dias (capecitabina + docetaxel) *versus* 352 dias (docetaxel isoladamente). Os índices de resposta objetiva global em toda a população randomizada (avaliação do pesquisador) foram 41,6% (capecitabina + docetaxel) *versus* 29,7% (docetaxel isolado); p = 0,0058. O tempo até a progressão da doença ou morte foi superior no grupo tratado com a combinação capecitabina + docetaxel (p< 0,0001). O tempo mediano até a progressão da doença foi de 186 dias (capecitabina + docetaxel) *versus* 128 dias (docetaxel isoladamente).[15]

Monoterapia
Dois estudos clínicos multicêntricos, de fase II foram conduzidos para determinar o uso de capecitabina em monoterapia para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado após insucesso com um taxano e de regime quimioterápico com antraciclina ou para aqueles pacientes nos quais a terapia adicional com antraciclina não está indicada. Nesses estudos, um total de 236 pacientes foi tratado com capecitabina (1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana). Os índices de resposta objetiva global (avaliação do pesquisador) foram 20% (primeiro estudo) e 25% (segundo estudo). O tempo mediano até a progressão da doença foi de 93 e de 98 dias. A sobrevida mediana foi de 384 e de 373 dias.[13, 16-18]

Referências bibliográficas
1 Twelves C., Wong A., Nowacki M. P., Abt M., Burris H. III, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med; 352:2696-2704, 2005.

2 Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): No impact of age on disease-free survival (DFS). Presented at ASCO GI 2010 (abstract 284).

3 Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. J Clin Oncol: 19:2282-2292, 2001.

4 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. J Clin Oncol 19:4097-4106, 2001.

5 Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26:2006-2012, 2008.

6 Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. Ann Oncol 19:1720-1726, 2008.

7 Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 20(4):666-73, 2009.

8 Sumpter K, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer 2005;92:1976-1983 (CDS Vs 5.0)

9 Cunningham D, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Eng J Med 358:36-46, 2008.

10 Park YH, et al. Oxaliplatin and capecitabine combination chemotherapy for patients with advanced gastric carcinoma: A pilot study results. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:357S, Abstract 4199 (CDS Vs 5.0)

11 Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2006;94(7):959-963 (CDS Vs 5.0)

12 Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. ASCO Annual Meeting, Atlanta, Georgia, 02-06 June 2006. Poster associated with Abstract 4079 (CDS Vs 5.0)

13 Meta-analysis of trials comparing capecitabine versus 5-FU in gastrointestinal malignancies. (CDS Vs 6.0)

14 Cassidy J, Rothenberg M, Saltz L, et al. Efficacy of capecitabine vs. 5-FU in colorectal and gastric cancer: Meta-analysis of survival in 6 clinical trials. ASCO GI 2008 (abstract 340).

15 O'Shaughnessy J, Miles D, VukeljaS, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in antracycline pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 20:2812-23, 2002.

16 Griffin T. and Burger H-U. An open-label randomized phase II study comparing the efficacy and safety of continuous therapy with capecitabine, intermittent therapy with capecitabine and intermittent therapy with capecitabine in combination with oral leucovorin as first line therapy in patients with advanced and/or metastatic colorectal carcinoma. (Protocol SO14797). Research Report N-139265, October 28, 1997 (CDS Vs 1.1)

17 Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 17:485-493, 1999.

18. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. Cancer 92:1759–68, 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

A capecitabina é derivada do carbamato de fluoropirimidina, um agente citotóxico tumor ativado e tumor seletivo, que foi planejado para administração oral. A capecitabina é atóxica *in vitro*; *in vivo*, no entanto, é sequencialmente convertida para a fração citotóxica 5-fluoruracila (5-FU), que, por sua vez, é posteriormente metabolizada. A formação de 5-FU ocorre preferencialmente no tumor por um fator angiogênico associado ao tumor, denominado timidina fosforilase (dThdPase), minimizando assim a exposição dos tecidos sadios do organismo a 5-FU sistêmica.

A biotransformação enzimática sequencial da capecitabina para 5-FU leva a maiores concentrações de 5-FU nos tecidos tumorais. Após a administração oral de capecitabina para pacientes com câncer colorretal (n = 8), a razão entre a concentração de 5-FU nos tumores colorretais *versus* tecidos adjacentes foi de 3,2 (variação de 0,9 a 8,0). A razão entre a concentração de 5-FU no tumor *versus* plasma foi de 21,4 (variação de 3,9 a 59,9), enquanto a razão entre os tecidos saudáveis e o plasma foi de 8,9 (variação de 3,0 a 25,8). A atividade da timidina fosforilase foi quatro vezes maior no tumor colorretal primário do que no tecido adjacente normal.

Diversos tumores humanos, como câncer de mama, gástrico, colorretal, colo de útero e ovariano, apresentam nível de timidina fosforilase maior [capaz de converter 5'-DFUR (5'-desoxi-5-fluorouridina) em 5-FU] do que os tecidos normais correspondentes.

Tanto as células normais quanto as células tumorais metabolizam o 5-FU para monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) e trifosfato de 5-fluoruridina (FUTP). Esses metabólitos causam dano à célula por meio de dois mecanismos diferentes. Inicialmente, o FdUMP e o cofator folato N^{5-10}-metileno-tetrahidrofolato ligam-se à timidilato sintetase (TS) para formar um complexo ternário covalente. Essa ligação inibe a formação de timidilato a partir do uracil. A timidilato é a precursora necessária do trifosfato de timidina, que por sua vez, é essencial para a síntese de DNA, de

forma que uma deficiência desse composto pode inibir a divisão celular. Além disso, as enzimas nucleares de transcrição podem incorporar FUTP erroneamente, no lugar do trifosfato de uridina (UTP), durante a síntese de RNA. Esse erro metabólico pode interferir com o processamento do RNA e com a síntese proteica.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, a capecitabina é rápida e extensamente absorvida, seguida da extensa conversão nos metabólitos, 5'-desoxi-5-fluorcitidina (5'-DFCR) e 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR).

A administração com alimentos diminui a taxa de absorção da capecitabina, porém, com mínimo efeito sobre as áreas sob a curva (AUC) do 5'-DFUR e de seu metabólito subsequente, 5-FU. No décimo quarto dia de administração, após a ingestão de alimento, com a dose de 1.250 mg/m^2, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max} em µg/mL) para a capecitabina, 5'-DFCR, 5'DFUR, 5-FU e FBAL (α -fluoro- β -alanina, metabólito inativo do 5-FU) foram 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 e 5,46, respectivamente. Os tempos para atingir as concentrações plasmáticas máximas ($T_{máx}$ em horas) foram 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 e 3,34. Os valores da $AUC_{0-\infty}$ em µg*h/mL foram 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 e 36,3.

Distribuição

Ligação proteica

Estudos realizados com plasma humano *in vitro* determinaram que as ligações da capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU às proteínas, principalmente à albumina, foram de 54%, 10%, 62% e 10%, respectivamente.

Metabolismo

A capecitabina é metabolizada inicialmente, por meio da carboxilesterase hepática, para 5'-DFCR, que é convertida a seguir em 5'-DFUR pela citidina desaminase, localizada principalmente no fígado e nos tecidos tumorais.

A formação de 5-FU ocorre preferencialmente no tumor pelo fator angiogênico associado ao tumor, dThdPase (timidina-fosforilase), minimizando assim a exposição sistêmica dos tecidos sadios do organismo a 5-FU sistêmica.

A AUC plasmática de 5-FU é 6 a 22 vezes menor que aquela observada após a administração intravenosa em *bolus* de 5-FU (dose de 600 mg/m^2). Os metabólitos da capecitabina tornam-se citotóxicos somente após sua conversão para 5-FU e para anabólitos de 5-FU (vide item "Farmacodinâmica"). O 5-FU é então catabolizado, dando origem aos metabólitos inativos diidro-5-fluoruracila (FUH_2), ácido 5-fluoro-ureidopropiônico (FUPA) e α-fluoro-β-alanina (FBAL), via diidropirimidina desidrogenase (DPD), a qual é limitante da taxa.

Eliminação

As meias-vidas de eliminação ($t_{½}$ em horas) da capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL foram 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 e 3,23, respectivamente. A farmacocinética da capecitabina foi avaliada em uma faixa de dose de 502 a 3.514 mg/m^2/dia. Os parâmetros da capecitabina, do 5'-DFCR e 5'-DFUR medidos nos dias 1 e 14 foram similares. A AUC de 5-FU foi de 30% a 35% maior no dia 14, mas não aumentou nos dias seguintes (dia 22). Com doses terapêuticas, a farmacocinética da capecitabina e de seus metabólitos foi proporcional à dose, exceto para 5-FU.

Após administração oral, os metabólitos da capecitabina são recuperados principalmente na urina, cerca de 95,5% da dose. A excreção fecal é mínima (2,6%). O principal metabólito excretado na urina é FBAL, que representa 57% da dose administrada. Aproximadamente 3% da dose administrada é excretada na urina como fármaco inalterado.

Terapia combinada

Em estudos fase I, não foram demonstrados efeitos de capecitabina sobre a farmacocinética do docetaxel ou do paclitaxel ($C_{máx}$ e AUC), assim como nenhum efeito foi observado do docetaxel ou do paclitaxel sobre a farmacocinética do 5'-DFUR (o metabólito mais importante da capecitabina).

Farmacocinética em populações especiais

A análise farmacocinética da população foi realizada após o tratamento de 505 pacientes, portadores de câncer colorretal, com capecitabina, na dose de 1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia. Sexo, presença ou ausência de metástases hepáticas ao diagnóstico, Desempenho de Karnofsky, bilirrubina total, albumina sérica, TGO e TGP não tiveram efeito estatisticamente significativo sobre a farmacocinética do 5'-DFUR, 5-FU e FBAL.

Pacientes com insuficiência hepática em decorrência de metástases hepáticas

Nenhum efeito clinicamente significativo foi observado na bioativação e farmacocinética da capecitabina em pacientes portadores de câncer com insuficiência hepática leve a moderada devida a metástases hepáticas (vide item "Instruções especiais de dose").

Não há dados farmacocinéticos de pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes com insuficiência renal

Com base em estudo farmacocinético em pacientes com câncer e insuficiência renal leve a grave, não há evidência de efeito da depuração de creatinina sobre a farmacocinética da droga intacta e de 5-FU. Foi constatada que a depuração de creatinina influencia a exposição sistêmica ao 5'-DFUR (35% de aumento da AUC, quando a depuração de creatinina diminui em 50%) e ao FBAL (aumento de 114% da AUC, quando a depuração de creatinina diminui em 50%). O FBAL é um metabólito sem atividade antiproliferativa; o 5'- DFUR é um precursor direto do 5-FU (vide itens "Instruções especiais de dose").

Idosos
Com base na análise farmacocinética da população, incluindo pacientes com idades de 27 a 86 anos, sendo 234 (46%) pacientes com idade superior ou igual a 65 anos, a idade não teve influência na farmacocinética do 5'-DFUR e 5-FU. A AUC do FBAL aumentou com a idade (20% no aumento da idade resultou em 15% de aumento na AUC do FBAL). Esse aumento provavelmente é devido à alteração na função renal (vide item anterior "Pacientes com insuficiência renal").

Etnia
Baseado na análise farmacocinética da população, que incluiu 455 pacientes brancos (90,1%), 22 pacientes negros (4,4%) e 28 pacientes de outra raça ou etnia (5,5%), não houve diferenças quanto à farmacocinética da capecitabina entre pacientes negros e brancos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Capecare® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à capecitabina ou a quaisquer dos demais componentes da fórmula do produto.
Capecare® está contraindicado a pacientes que apresentam história de reações graves e inesperadas à terapia com fluoropirimidinas ou com hipersensibilidade conhecida à fluorouracila.
Como as outras fluoropirimidinas, **Capecare®** está contraindicado a pacientes com conhecida deficiência de DPD (diidropirimidina desidrogenase).
Capecare® não deve ser administrado concomitantemente com sorivudina ou com seus análogos quimicamente relacionados, como a brivudina (vide item "Interações medicamentosas").
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min).
Se existirem contraindicações para qualquer um dos agentes em combinação, o agente não deve ser utilizado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Geral: Os pacientes tratados com **Capecare®** devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade. A maioria das reações adversas é reversível e não requer descontinuação permanente da terapia, embora a suspensão e o ajuste de dose possam ser necessários.
Obstipação, boca seca e flatulência são eventos gastrintestinais comuns à terapia combinada de capecitabina com outras medicações, como a oxaliplatina.
Diarreia: **Capecare®** pode induzir diarreia, que pode ser grave. Os pacientes com diarreia grave devem ser monitorados cuidadosamente e, se ficarem desidratados, deverão receber fluidos com reposição de eletrólitos. Tratamentos antidiarreicos padrão (por exemplo, loperamida) devem ser instituídos, caso indicado, o quanto antes. Caso necessário, a redução de dose deve ser efetuada (vide item "Posologia e modo de usar").
Desidratação: a desidratação deve ser evitada ou corrigida no início. Os pacientes com anorexia, astenia, náusea, vômito ou diarreia podem ficar desidratados rapidamente.
Desidratação pode causar insuficiência renal aguda, especialmente em pacientes com comprometimento preexistente da função renal ou quando a capecitabina é administrada concomitantemente com agentes nefrotóxicos conhecidos. Desfechos fatais de falência renal foram reportados nessas situações (vide item "Reações adversas").
Caso ocorra desidratação de grau 2 (ou maior), o tratamento com **Capecare®** deve ser imediatamente interrompido, e a desidratação deve ser corrigida. O tratamento não deve ser reiniciado até que o paciente esteja reidratado e todas as causas que levaram à desidratação tenham sido corrigidas ou controladas. As modificações de dose a serem aplicadas são aquelas para a reação adversa que causou a desidratação (vide item "Posologia e modo de usar").
Deficiência de DPD: uma toxicidade grave, inesperada e rara (por exemplo, estomatite, diarreia, inflamação das mucosas, neutropenia e neurotoxicidade) associada com 5-FU, foi relacionada a uma deficiência da atividade da diidropirimidina desidrogenase (DPD), uma enzima envolvida na degradação do fluorouracil.
Uma ligação entre a diminuição dos níveis de DPD e o aumento dos efeitos tóxicos potencialmente fatais da 5-FU não pode, portanto, ser excluída.
O teste para a deficiência da DPD deve ser considerado com base na disponibilidade local e diretrizes atuais.
Em pacientes com deficiência não detectada de DPD tratados com capecitabina, bem como pacientes com resultados negativos para variações específicas do *DPYD*, pode ocorrer toxicidade com risco à vida que se manifesta como superdose. Em caso de toxicidade aguda de grau 2 – 4, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. A descontinuação permanente deve ser considerada com base na avaliação clínica inicial, duração e gravidade da toxicidade observada (vide item "Superdose").
Precauções: O espectro da cardiotoxicidade observado com capecitabina é similar ao de outras pirimidinas fluoretadas. Isso inclui infarto do miocárdio, angina, arritmias, parada cardíaca, insuficiência cardíaca e alterações eletrocardiográficas. Essas reações adversas podem ser mais comuns em pacientes com história prévia de doença coronariana.
Capecare® pode provocar reações de pele graves, como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET) (vide item "Reações adversas - Pós-comercialização"). **Capecare®** deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que apresentarem uma reação de pele grave possivelmente atribuída ao tratamento com **Capecare®**.
Capecare® pode induzir síndrome mão-pé [eritrodisestesia palmar-plantar ou eritema acral (das extremidades) induzido por quimioterapia]. É uma toxicidade cutânea, com gravidade variável, de grau 1 a 3 (em pacientes que recebem **Capecare®** em monoterapia no âmbito da doença metastática, o tempo mediano até início é de 79 dias, com variação de 11 a 360 dias). Síndrome mão-pé persistente ou grave (grau 2 ou maior) pode, eventualmente, levar à perda de impressões digitais, o que poderia impactar a identificação do paciente. O grau 1 da síndrome mão-pé é definido como dormência,

disestesia/parestesia, formigamento ou eritema das mãos e/ou pés e/ou desconforto que não interrompe as atividades normais. A síndrome mão-pé grau 2 é definida como eritema doloroso e inchaço dos pés e/ou mãos e/ou desconforto que afeta as atividades diárias do paciente. A síndrome mão-pé grau 3 é definida como descamação úmida, ulceração, bolhas ou dor intensa nos pés e/ou mãos e/ou desconforto intenso que impede o paciente de trabalhar ou executar as atividades diárias normais.
Se ocorrer síndrome mão-pé graus 2 ou 3, a administração de **Capecare®** deve ser interrompida até a resolução do evento ou diminuição da intensidade para grau 1. Após a ocorrência de síndrome mão-pé grau 3, as doses subsequentes de **Capecare®** devem ser diminuídas (vide item "Posologia e modo de usar"). Quando **Capecare®** e cisplatina são usados em combinação, o uso de vitamina B6 (piridoxina) não é aconselhado para tratamento sintomático ou tratamento profilático secundário da síndrome mão-pé, uma vez que casos publicados relatam que o uso de vitamina B6 pode diminuir a eficácia da cisplatina. Há evidências que dexpantenol é efetivo na profilaxia da síndrome mão-pé em pacientes em tratamento com capecitabina.
Capecare® pode induzir hiperbilirrubinemia. A administração de **Capecare®** deve ser interrompida caso as elevações de bilirrubina, relacionadas ao tratamento, sejam três vezes maiores que o limite superior de normalidade ou caso ocorram elevações das transaminases hepáticas (ALT, AST) relacionadas ao tratamento 2,5 vezes acima do limite superior de normalidade. O tratamento pode ser reiniciado quando a bilirrubina diminuir para ≤ 3 vezes o limite superior de normalidade ou quando as transaminases hepáticas diminuírem para ≤ 2,5 vezes o limite superior de normalidade.
Deve-se ter cuidado quando **Capecare®** é co-administrado com medicamentos que são metabolizados pelo citocromo P450, isoenzima 2C9, como por exemplo, varfarina ou fenitoína.
Pacientes que tomam anticoagulantes orais derivados da cumarina concomitantemente com **Capecare®** devem ser monitorados regularmente em relação às alterações nos seus parâmetros de coagulação (TP ou INR), e a dose de anticoagulante deve ser ajustada apropriadamente. Pacientes que recebem fenitoína concomitantemente com **Capecare®** devem ser regularmente monitorados quanto ao aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína (vide item "Interações medicamentosas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.
Não foram realizados estudos sobre os efeitos de capecitabina sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. **Capecare®** tem influência moderada na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a ter precaução ao dirigir veículos ou operar máquinas se ocorrerem reações adversas ao medicamento (RAMs) como tonturas, fadiga e/ou náusea durante o tratamento com **Capecare®** (vide item "Reações Adversas").

Populações especiais

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade
Com base em evidências de estudos em animais, capecitabina pode prejudicar a fertilidade em fêmeas e machos com potencial reprodutivo (vide item "Toxicidade reprodutiva).

Contracepção
Mulheres
Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar gravidez enquanto estiverem em tratamento com **Capecare®**. Um método contraceptivo eficaz deve ser usado durante o tratamento e por 6 meses após a última dose de **Capecare®**. Se a paciente engravidar durante o tratamento com **Capecare®**, o potencial risco para o feto deve ser explicado.
Homens
Com base nos resultados de toxicidade genética, pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de capecitabina.

Gravidez
Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Não foram realizados estudos com mulheres grávidas em uso de capecitabina; porém, com base nas propriedades farmacológicas e toxicológicas de capecitabina, presume-se que capecitabina possa gerar dano para o feto se administrada a mulheres grávidas.
Em estudos sobre a toxicidade na reprodução em animais, a administração de capecitabina causou embrioletalidade e teratogenicidade. Esses achados são efeitos esperados de derivados das fluoropirimidinas.
A capecitabina deve ser considerada potencialmente teratogênica em humanos. **Capecare®** não deve ser utilizado durante a gravidez (vide item "Toxicidade reprodutiva"). Se **Capecare®** for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver recebendo esse fármaco, ela deve ser advertida sobre o risco potencial para o feto.

Lactação
Não se tem conhecimento se capecitabina é excretada no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de capecitabina na produção de leite ou sua presença no leite materno humano. Em um estudo com administração de dose única de capecitabina em ratas lactantes, uma

quantidade significante de metabólitos da capecitabina foi detectada no leite. Tendo em vista que o potencial dano para o lactente é desconhecido, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **Capecare®**, e por 2 semanas após a última dose.

Uso pediátrico
A segurança e a eficácia de capecitabina em pacientes pediátricos menores de 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: a incidência de toxicidade gastrointestinal foi similar entre pacientes com câncer colorretal metastático com idade entre 60 – 79 anos utilizando capecitabina em monoterapia e a população em geral. Em pacientes com 80 anos de idade ou mais, uma porcentagem maior apresentou RAMs gastrointestinais reversíveis grau 3 ou 4 como diarreia, náusea e vômito (vide item "Posologia e modo de usar"). Quando capecitabina foi utilizada em combinação com outros agentes, pacientes geriátricos (≥ 65 anos) apresentaram mais RAMs grau 3 e 4 e RAMs que levaram à descontinuação do que pacientes mais jovens. Uma análise de dados de segurança em pacientes com 60 anos de idade ou mais tratados com capecitabina em combinação com docetaxel demonstrou um aumento na incidência de RAMs relacionados ao tratamento grau 3 e 4, RAMs graves relacionados ao tratamento e descontinuação prematura do tratamento devido a RAMs quando comparado a pacientes com menos de 60 anos de idade.

Insuficiência renal: Capecare® deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento da função renal. Como observado com 5-FU, a incidência de RAMs relacionados ao tratamento graus 3 ou 4 foi maior em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30 – 50 mL/min) (vide item "Posologia e modo de usar").

Insuficiência hepática: pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados com cautela quando **Capecare®** é administrado. O efeito da insuficiência hepática não relacionada a metástases no fígado ou insuficiência hepática grave em pacientes utilizando capecitabina não é conhecido (vide itens "Farmacocinética" e "Posologia e modo de usar").

Até o momento, não há informações de que capecitabina possa causar *doping*.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes cumarínicos: parâmetros de coagulação e/ou sangramento alterados foram relatados em pacientes que utilizavam concomitantemente capecitabina e anticoagulantes derivados da cumarina como a varfarina e femprocumona. Esses eventos ocorreram dentro de alguns dias e até alguns meses após o início da terapia com capecitabina e, em alguns casos, um mês após a interrupção da ingestão de capecitabina. Em um estudo clínico de interação, após uma dose única de 20 mg de varfarina, capecitabina aumentou em 57% a AUC da S-varfarina, com um aumento de 91% do valor de INR. Esses resultados sugerem uma interação, provavelmente devida a uma inibição do sistema citocromo P450, isoenzima 2C9, por capecitabina. Pacientes que tomam anticoagulantes derivados da cumarina concomitantemente com **Capecare®** devem ser monitorados regularmente em relação às alterações nos seus parâmetros de coagulação (TP ou INR), e a dose de anticoagulante deve ser ajustada apropriadamente (vide item "Advertências e Precauções").

Substratos do citocromo P450 2C9: não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com capecitabina e outros fármacos metabolizados pelo citocromo P450 isoenzima 2C9. Devem ser adotadas precauções quando **Capecare®** for coadministrado com esses fármacos.

Fenitoína: o aumento na concentração plasmática de fenitoína foi relatado durante o uso concomitante com capecitabina. Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com fenitoína, mas presume-se que o mecanismo de interação seja a inibição do CYP isoenzima 2C9 pela capecitabina. Pacientes que recebem fenitoína concomitantemente com **Capecare®** devem ser regularmente monitorados quanto ao aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína.

Interação fármaco/alimento: em todos os estudos clínicos, os pacientes foram instruídos a tomar capecitabina até 30 minutos após uma refeição. Considerando que os dados de segurança e de eficácia atuais são baseados na administração com alimentos, recomenda-se que capecitabina seja administrada com alimentos.

Antiácidos: o efeito dos antiácidos contendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio sobre a farmacocinética de capecitabina foi investigado em pacientes com câncer. Houve um pequeno aumento nas concentrações plasmáticas de capecitabina e do metabólito 5'-DFCR; não houve nenhum efeito nos três principais metabólitos (5'-DFUR, 5-FU e FBAL).

Leucovorin® (ácido folínico): foi investigado o efeito de Leucovorin® sobre a farmacocinética de capecitabina em pacientes com câncer. Leucovorin® não tem nenhum efeito na farmacocinética da capecitabina e de seus metabólitos. Entretanto, apresenta um efeito sobre a farmacodinâmica de capecitabina, que pode ter sua toxicidade aumentada por Leucovorin®.

Sorivudina e análogos: foi descrita na literatura uma interação clinicamente significante entre sorivudina e 5-FU, resultante da inibição da diidropirimidina desidrogenase pela sorivudina. Essa interação acarreta aumento da toxicidade das fluoropirimidinas, que é potencialmente fatal. Portanto, **Capecare®** não deve ser administrado concomitantemente com sorivudina ou com seus análogos quimicamente relacionados, como a brivudina (vide item "Contraindicações"). Deve haver um período de espera de, no mínimo, quatro semanas entre o fim da terapia com sorivudinas ou com seus análogos relacionados, como a brivudina, e o início da terapia com **Capecare®**.

Oxaliplatina: não houve diferenças clinicamente significativas na exposição à capecitabina ou seus metabólitos, livres de platina ou platina total quando capecitabina e oxaliplatina foram administradas em combinação, com ou sem bevacizumabe.

Bevacizumabe: não houve efeito clinicamente significativo de bevacizumabe nos parâmetros farmacocinéticos de capecitabina ou seus metabólitos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Aspecto físico:
Capecare® 500 mg: comprimido de coloração pêssego, formato oval, biconvexo, revestido, gravado com "500" em um dos lados e liso no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos, por via oral, pela manhã e à noite, até 30 minutos após as refeições. Ingerir os comprimidos com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Doses recomendadas

Monoterapia

- Câncer de mama e colorretal

A dose recomendada para monoterapia de **Capecare®** é 1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite; equivalente a dose diária total de 2.500 mg/m^2) durante 14 dias, seguidos por sete dias de descanso.

Terapia combinada

- Câncer de mama

Em combinação com docetaxel, a dose recomendada de **Capecare®** é de 1.250 mg/m^2, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite; equivalente a dose total diária de 2.500 mg/m^2) durante 14 dias, seguidos de sete dias de descanso, associado ao docetaxel, 75 mg/m^2, por infusão intravenosa durante uma hora, a cada três semanas.
A pré-medicação, de acordo com a bula de docetaxel, deve ser iniciada antes da administração de docetaxel para os pacientes que o estiverem recebendo em combinação com **Capecare®**.

- Câncer colorretal e gástrico

No tratamento combinado, a dose inicial recomendada de **Capecare®** é de 800 a 1.000 mg/m^2 administrada duas vezes ao dia durante duas semanas, seguida de um período de sete dias de descanso, ou 625 mg/m^2 duas vezes ao dia quando administrada continuamente (vide item "Resultados de eficácia"). A inclusão de agentes biológicos em um esquema de combinação não tem efeito sobre a dose inicial de **Capecare®**. O tratamento adjuvante em pacientes com câncer colorretal estágio III é recomendado por um período total de 6 meses.

Pré-medicação para manter controlada a hidratação e antiemese, como descrito na bula da cisplatina e oxaliplatina, deve ser iniciada antes da administração de cisplatina para os pacientes que forem submetidos ao tratamento de **Capecare®** em combinação com cisplatina ou oxaliplatina.

Cálculo de dose

Capecare® é administrado de acordo com a superfície corpórea. As tabelas a seguir mostram exemplos de cálculos da dose recomendada e da dose reduzida (vide item "Ajuste na dose durante o tratamento"), para uma dose inicial de 1.250 mg/m^2 ou 1.000 mg/m^2.

Tabela 5. Cálculo da dose de Capecare®, de acordo com a superfície corpórea, para uma dose inicial de 1.250 mg/m^2 de Capecare®

	Dose de 1.250 mg/m^2 (duas vezes ao dia)				
	Dose completa 1.250 mg/m^2	Número de comprimidos de 150 mg e/ou 500 mg por administração (cada administração pela manhã ou à noite)		Dose reduzida (75%) 950 mg/m^2	Dose reduzida (50%) 625 mg/m^2
Superfície corpórea (m^2)	Dose por administração (mg)	150 mg	500 mg	Dose por administração (mg)	Dose por administração (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 – 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 – 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 – 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 – 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 – 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 – 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 – 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabela 6. Cálculo da dose padrão e dose reduzida de Capecare®, de acordo com a superfície corpórea, para uma dose inicial de 1.000 mg/m^2 de Capecare®

	Nível de dosagem 1.000 mg/m^2 (duas vezes ao dia)				
	Dose completa 1.000 mg/m^2	Número de comprimidos de 150 mg e/ou 500 mg por administração (cada administração pela manhã ou à noite)		Dose reduzida (75%) 750 mg/m^2	Dose reduzida (50%) 500 mg/m^2
Superfície corpórea (m^2)	Dose por administração (mg)	150 mg	500 mg	Dose por administração (mg)	Dose por administração (mg)
≤1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 – 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 – 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 – 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 – 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 – 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 – 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	2	1.750	1.100

Ajustes na dose durante o tratamento

Geral: a toxicidade causada pela administração de **Capecare®** pode ser controlada por tratamento sintomático e/ou modificação da dose de **Capecare®** (interrupção do tratamento ou redução da dose). Depois de reduzida, a dose não deve ser aumentada posteriormente.

No caso de toxicidades em que o médico considere que é improvável um agravamento ou risco de vida, o tratamento pode ser mantido com a mesma dose, sem redução ou interrupção.

Não são recomendadas modificações de dose para eventos adversos grau 1. A terapia com **Capecare®** deve ser interrompida se ocorrer reação adversa ao medicamento (RAM) grau 2 ou 3. Depois de solucionado a RAM ou que a sua intensidade for reduzida para grau 1, a terapia com **Capecare®** pode ser reiniciada com dose total ou conforme ajuste de dose descrito na Tabela 7. Em caso de RAM grau 4, a terapia deve ser descontinuada ou interrompida até que a RAM tenha sido solucionada ou diminuída para grau 1, quando a terapia deve ser reiniciada com 50% da dose original. Os

pacientes tratados com **Capecare®** devem ser informados sobre a necessidade de interromper o tratamento imediatamente se ocorrer toxicidade grave ou moderada. As doses de **Capecare®** não recebidas devido à toxicidade não são substituídas.
Hematologia: os pacientes com contagem basal de neutrófilos < 1,5 x 10^9/L e/ou com contagem de plaquetas < 100 x 10^9/L não devem ser tratados com **Capecare®**. Caso avaliações laboratoriais não programadas durante um ciclo de tratamento mostrem toxicidade hematológica de grau 3 ou 4, o tratamento com **Capecare®** deve ser interrompido.

A tabela a seguir mostra as modificações de doses recomendadas após toxicidade relacionada a **Capecare®**.

Tabela 7. Recomendação de redução de dose para Capecare®

Toxicidade graus conforme o NCIC*	**Alteração de dose durante um ciclo de tratamento**	**Ajuste de dose para o ciclo seguinte (% da dose inicial)**
• **Grau 1**	Manter a dose	Manter a dose
• **Grau 2**		
– 1ª ocorrência	Interrompa até resolução para grau 0 – 1	100%
– 2ª ocorrência		75%
– 3ª ocorrência		50%
– 4ª ocorrência	Interrompa o tratamento definitivamente	Não se aplica
• **Grau 3**		
– 1ª ocorrência	Interrompa até resolução para grau 0 – 1	75%
– 2ª ocorrência		50%
– 3ª ocorrência	Interrompa o tratamento definitivamente	Não se aplica
• **Grau 4**		
–1ª ocorrência	Interrompa o tratamento definitivamente Ou Se o médico julgar ser do melhor interesse do paciente continuar, interrompa até a resolução para grau 0-1	50%
– 2ª ocorrência	Interrompa o tratamento definitivamente	Não se aplica

* De acordo com "National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria" (versão 1) ou "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) do Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute versão 3.0. Para síndrome mão-pé e hiperbilirrubinemia vide item "Advertências e precauções".

Terapia combinada
Ao usar **Capecare®** em combinação com outros medicamentos, as modificações de dose de **Capecare®** devido à toxicidade devem ser efetuadas de acordo com a Tabela 7 e de acordo com a respectiva bula dos outros agentes.
No início do ciclo de tratamento, caso seja indicado o adiamento do tratamento tanto para **Capecare®** como para outras medicações, a administração de todos os agentes deve ser postergada até que os requisitos para o reinício da administração de todos os fármacos sejam atendidos.
Durante um ciclo de tratamento em que as toxicidades não sejam consideradas pelo médico como relacionadas ao **Capecare®**, deve-se continuar o tratamento com **Capecare®** e a dose do outro agente deve ser ajustada de acordo com a bula do produto.
Caso haja necessidade da descontinuação permanente do outro agente, o tratamento com **Capecare®** pode ser recomeçado quando os requisitos para o reinício forem atendidos.
Esta recomendação aplica-se a todas as indicações e todas as populações especiais.

Instruções especiais de doses
Uso pediátrico
A segurança e a eficácia de capecitabina em crianças e adolescentes (<18 anos) não foram estabelecidas.

Uso geriátrico
- Para a monoterapia de **Capecare®** não são necessários ajustes da dose inicial. Entre os pacientes com câncer colorretal, com idades entre 60 e 79 anos que recebiam capecitabina em monoterapia no âmbito da doença metastática, a incidência de toxicidade gastrintestinal foi semelhante à da população geral. Em pacientes geriátricos, com 80 anos ou mais, uma porcentagem maior apresentou reações adversas gastrintestinais reversíveis, grau 3 ou 4, como diarreia, náuseas e vômitos (vide item "Instruções especiais de dosagem"). Quando capecitabina foi usada em combinação com outros agentes antineoplásicos, pacientes geriátricos (≥ 65 anos), comparados com pacientes mais jovens, tiveram mais reações adversas de grau 3 ou 4 e reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. Recomenda-se o monitoramento cuidadoso dos pacientes geriátricos.
- Em combinação com docetaxel, foi observada incidência aumentada de reações adversas grau 3 ou 4 relacionadas ao tratamento e de reações adversas graves também relacionadas ao tratamento que levaram à descontinuação em pacientes com 60 anos de idade ou mais, comparada com os

pacientes com menos de 60 anos de idade. Para pacientes com 60 anos de idade ou mais, tratados com a combinação **Capecare®** mais docetaxel, recomenda-se a redução da dose inicial de **Capecare®** para 75% (950 mg/m^2 duas vezes ao dia). Para o cálculo de dose, vide a Tabela 6.

Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal moderada [depuração de creatinina 30 – 50 mL/min (Cockroft e Gault)], na avaliação basal, recomenda-se reduzir a dose para 75% para uma dose inicial de 1.250 mg/m^2.
Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina 51 – 80 mL/min), não se recomendam ajustes da dose inicial. Recomenda-se monitoramento cuidadoso e interrupção rápida do tratamento caso o paciente desenvolva uma reação adversa de grau 2, 3 ou 4, com subsequente ajuste de dose, como definido na Tabela 7 (vide também item "Farmacocinética em situações clínicas especiais"). Caso a depuração de creatinina calculada diminua durante o tratamento para um valor abaixo de 30 mL/min, **Capecare®** deve ser descontinuado. A recomendação de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal moderada se aplica tanto à monoterapia quanto ao uso em combinação.
Para os cálculos de dose, vide tabelas 5 e 6.

Insuficiência hepática
Em pacientes com disfunção hepática leve a moderada devida a metástases hepáticas, nenhum ajuste da dose inicial é necessário. Porém, esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (vide itens "Farmacocinética" e "Advertências e precauções"). Não foram estudados pacientes com insuficiência hepática grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos
As reações adversas a medicamentos consideradas pelo investigador como possível, provável ou remotamente relacionadas com a administração de capecitabina foram obtidas a partir de estudos clínicos conduzidos com capecitabina em monoterapia (na terapia adjuvante de câncer colorretal, terapia de câncer colorretal metastático e câncer de mama metastático) e em estudos clínicos conduzidos com capecitabina em combinação com diferentes regimes quimioterápicos para múltiplas indicações. As reações adversas a medicamentos foram divididas em categorias apropriadas nas tabelas a seguir de acordo com a maior incidência observada a partir da análise conjunta de sete estudos clínicos. Em cada grupo de frequência, as reações adversas estão dispostas em ordem decrescente em relação ao critério de gravidade. As frequências são definidas como muito comuns (≥ 1/10), comuns (≥ 5/100 e < 1/10) e incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100).

Capecitabina em monoterapia
Os dados de segurança de capecitabina em monoterapia foram relatados para pacientes que receberam tratamento adjuvante para câncer colorretal e para pacientes que receberam tratamento para câncer de mama ou colorretal metastático. As informações de segurança incluem dados de um estudo de fase III em câncer colorretal em adjuvância (995 pacientes tratados com capecitabina e 974 tratados com 5-FU/LV intravenoso), quatro estudos fase II em mulheres com câncer de mama (n = 319) e três estudos (um de fase II e dois de fase III) em pacientes com câncer colorretal (n = 630). O perfil de segurança de capecitabina em monoterapia em pacientes que receberam tratamento adjuvante para câncer colorretal é comparável àqueles que receberam tratamento para câncer de mama ou colorretal metastático. A intensidade de reações adversas foi graduada de acordo com as categorias de toxicidade do sistema de classificação NCIC CTC.

Tabela 8. Resumo de reações adversas relatadas em ≥ 5% dos pacientes tratados com capecitabina em monoterapia.

Reação adversa por sistema	Muito comum (≥ 10 %)	Comum (≥ 5% e < 10%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Anorexia (G3/4: 1%)	Desidratação (G3/4: 3%) Diminuição do apetite (G3/4: <1%)
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia Disgeusia (G3/4: < 1%) Cefaleia (G3/4: < 1%) Tontura (excluindo vertigem) (G3/4: < 1%)
Distúrbios oculares		Aumento do lacrimejamento Conjuntivite (G3/4: < 1%)
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia (G3/4: 13%) Vômito (G3/4: 4%) Náusea (G3/4: 4%) Estomatite (todos)* (G3/4: 4%) Dor abdominal (G3/4: 3%)	Obstipação (G3/4: < 1%) Dor abdominal, região superior (G3/4: < 1%) Dispepsia (G3/4: < 1%)
Distúrbios hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia (G3/4: 1%)

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Síndrome mão-pé** (G3/4: 17%) Dermatite (G3/4: < 1%)	*Rash* cutâneo Alopecia Eritema (G3/4: 1%) Pele seca (G3/4: < 1%)
Distúrbios gerais e relacionados ao local de administração	Fadiga (G3/4: 3%) Letargia (G3/4: < 1%)	Pirexia (G3/4: < 1%) Fraqueza (G3/4: < 1%) Astenia (G3/4: < 1%)

* Estomatite, inflamação de mucosa, ulceração de mucosa, ulceração bucal.
** Baseado na experiência pós-comercialização, síndrome mão-pé persistente ou grave pode eventualmente levar à perda de impressões digitais (Vide item "Advertências e Precauções").

Fissuras na pele foram relatadas como pelo menos remotamente relacionadas a capecitabina em menos que 2% dos pacientes em sete estudos clínicos concluídos (n = 949).

As seguintes reações adversas representam toxicidade conhecida da terapia com fluoropirimidina e foram relatadas como remotamente relacionadas a capecitabina em menos 5% dos pacientes em sete estudos clínicos concluídos (n = 949):
– Distúrbios gastrintestinais: boca seca, flatulência, reações adversas relacionadas à ulceração/inflamação das membranas das mucosas, como esofagite, gastrite, duodenite, colite e hemorragia gastrintestinal.
– Distúrbios cardíacos: edema dos membros inferiores, dor torácica cardíaca, incluindo angina, cardiomiopatia, infarto/isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, morte súbita, taquicardia, arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial, e extrassístoles ventriculares.
– Distúrbios do sistema nervoso: insônia, confusão, encefalopatia e alteração dos sinais cerebelares, como ataxia, disartria, alteração no equilíbrio e alteração na coordenação.
– Infecções e infestações: reações adversas relacionadas à depressão da medula óssea, comprometimento do sistema imune e/ou rompimento da membrana mucosa, tais como infecções locais, infecções sistêmicas fatais (incluindo etiologias bacteriana, viral e fúngica) e sepse.
– Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia, depressão da medula óssea e pancitopenia.
– Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: prurido, esfoliação localizada, hiperpigmentação cutânea, distúrbios ungueais, reações de fotossensibilidade e síndrome da radiossensibilização.
– Distúrbios gerais relacionados ao local de administração: dor nas extremidades e dor torácica (não cardíaca).
– Olhos: irritação ocular.
– Respiratórios: dispneia e tosse.
– Musculoesqueléticos: dor lombar, mialgia e artralgia.
– Distúrbios psiquiátricos: depressão.
– Insuficiência hepática e hepatite colestática foram relatadas durante os estudos clínicos e após a comercialização, mas não foi estabelecida relação causal com o tratamento com capecitabina.

Capecitabina em terapia combinada
A Tabela 9 apresenta as reações adversas a medicamentos associadas ao uso de capecitabina em terapia combinada com diferentes regimes quimioterápicos em múltiplas indicações, além das já relatadas em monoterapia e/ou em maior frequência. O perfil de segurança foi similar em todas as indicações e terapias combinadas. Essas reações ocorreram em ≥ 5% dos pacientes tratados com capecitabina em combinação com outros quimioterápicos. As reações adversas a medicamentos foram divididas em categorias apropriadas na tabela a seguir, de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos principais estudos clínicos. Algumas das reações adversas são comumente observadas em tratamentos com quimioterápicos (como a neuropatia sensorial periférica com o uso de docetaxel ou oxaliplatina) ou com bevacizumabe (por exemplo, hipertensão); entretanto, uma exacerbação dos sintomas devida à terapia com capecitabina não pode ser excluída.

Tabela 9. Reações adversas muito comuns e comuns com capecitabina em combinação com diferentes quimioterápicos em adição àquelas apresentadas com capecitabina em monoterapia

Reação adversa por sistema	**Muito comum (≥ 10 %)**	**Comum (≥ 5% e <10%)**
Infecções e infestações		Infecção[+] Candidíase oral
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Neutropenia[+] Leucopenia[+] Neutropenia febril[+] Trombocitopenia[+] Anemia[+]	
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Hipocalemia Diminuição de peso

Distúrbios psiquiátricos		Insônia
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica Neuropatia sensorial periférica Neuropatia Parestesia Disgeusia Disestesia Dor de cabeça	Hipoestesia
Distúrbios oculares	Aumento do lacrimejamento	
Distúrbios vasculares	Trombose / embolismo Hipertensão Edema dos membros inferiores	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Disestesia faringeana Dor na garganta	Epistaxe Disfonia Rinorreia Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Obstipação Dispepsia	Boca Seca
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Alopecia Distúrbio ungueal	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos	Artralgia Mialgia Dor nas extremidades	Dor no maxilar Dor nas costas
Desordens gerais e do local de administração	Pirexia Astenia Fraqueza Intolerância à temperatura	Febre+ Dor

Frequências baseadas em todos os graus, exceto quando identificadas com o sinal +, que correspondem apenas a reações adversas graus 3 e 4.

Reações de hipersensibilidade (2%) e isquemia/infarto do miocárdio (3%) foram comumente relatadas com o uso de capecitabina em combinação com outros quimioterápicos, mas em menos de 5% dos pacientes.
Reações adversas raras ou incomuns relatadas com capecitabina em combinação com outros quimioterápicos são compatíveis com as reações adversas descritas com o uso de capecitabina em monoterapia ou dos produtos combinados em monoterapia (ver informações de prescrição para produtos combinados).

Anormalidades laboratoriais
A tabela seguinte mostra as anormalidades laboratoriais observadas em 995 pacientes (no tratamento adjuvante de câncer colorretal) e 949 pacientes (no tratamento de câncer de mama ou colorretal metastático), independentemente da relação com a terapia com capecitabina.

Tabela 10. Anormalidades laboratoriais[a] com uso de capecitabina em monoterapia no tratamento adjuvante de câncer colorretal, câncer de mama e colorretal metastático.

Parâmetro[a]	**Capecitabina 1.250 mg/m² duas vezes ao dia intermitente**
	Pacientes com anormalidade graus 3 / 4 (%)
Aumento da ALT (TGP)	1,6
Aumento da AST (TGO)	1,1
Aumento da fosfatase alcalina	3,5
Aumento de cálcio	1,1
Diminuição de cálcio	2,3

Diminuição de granulócitos	0,3
Diminuição de hemoglobina	3,1
Diminuição de linfócitos	44,4
Diminuição de neutrófilos	3,6
Diminuição de neutrófilos / granulócitos	2,4
Diminuição das plaquetas	2,0
Diminuição do potássio	0,3
Aumento da creatinina sérica	0,5
Diminuição do sódio	0,4
Aumento da bilirrubina	20
Hiperglicemia	4,4

[a]As anormalidades laboratoriais foram classificadas de acordo com as categorias do sistema de classificação NCIC CTC.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas listadas a seguir foram identificadas durante a experiência pós-comercialização com capecitabina, com base em relatos de casos espontâneos e casos da literatura. As reações adversas são listadas de acordo a classe de sistemas de órgãos do MedDRA e a correspondente categoria de frequência para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 5/100 e < 1/10) e incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100); raro (≥ 1 / 10.000 a < 1 / 1.000); muito raro (≥ 1 / 1.000 a <1/100); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 11. Reações adversas ao medicamento (RAMs) identificadas durante a experiência pós-comercialização

Classe de sistemas e órgãos	Reações adversas ao medicamento (RAMs)	Frequência
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal aguda secundária à desidratação (vide item "5. Advertências e precauções").	Rara
Distúrbios no sistema nervoso	Leucoencefalopatia tóxica	Desconhecida
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática, hepatite colestática	Muito rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipertrigliceridemia	Desconhecida
Distúrbios no tecido subcutâneo e pele	Lúpus eritematoso cutâneo, reações cutâneas graves como Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET), (vide item "5. Advertências e precauções").	Muito rara
Distúrbios nos olhos	Estenose do ducto lacrimal, distúrbios de córnea incluindo ceratite	Muito rara

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As manifestações agudas de superdose incluem náusea, vômitos, diarreia, mucosite, irritação e sangramento gastrintestinal e depressão da medula óssea. A conduta médica em caso de superdose deve incluir as intervenções médicas de tratamento e suportes habituais, objetivando corrigir as manifestações clínicas presentes e prevenindo suas possíveis complicações.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
MS 1.4682.0045
Farm. Resp.: Ludmilla Vieira Machado de Castro – CRF-GO 3649

Fabricado por:
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Halol Baroda Highway, Halol - 389 350
Dist. Panchmahal, Gujarat State - Índia.

Importado e registrado por:
SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
Rodovia GO 080 Km 02
Jardim Pompeia - Goiânia - GO
CEP: 74690-170
CNPJ: 05.035.244/0001-23
SAC: 0800 7199702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? **VPS** 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120
18/01/2019	0050592/19-7	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP** COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS **VPS** COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120
23/02/2018	0145408/18-1	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	As bulas não sofreram alterações. Peticionamento realizado para disponibilizar as bulas no Bulário Eletrônico.	VP e VPS	500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120

02/05/2017	0766080/17-4	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1. Dizeres Legais: Alteração do Responsável Técnico	VP e VPS	500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120
20/10/2016	2409610/16-5	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM Aspecto físico	VP e VPS	500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120
12/09/2016	2274309/16-0	MEDICAMENTO SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	1. Adequação a RDC 58/2014 e texto de bula do medicamento de referência.	VP e VPS	150 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 30 150 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 60 150 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 90 150 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120 500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 30 500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 60 500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 90 500 MG COM REV CT BL AL PVC OPC X 120